

Походенько-Чудакова И. О., Кабанова А. А.

**ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ**

Монография

Минск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание.	3
Перечень условных сокращений.	4
Введение.	6
Эпидемиология инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи в мире.	9
Распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи в Республике Беларусь.	11
Этиология одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.	15
Механизмы резистентности организма при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.	24
Микроциркуляция при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи.	30
Диагностика и прогнозирование инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.	33
Комплексное лечение одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.	37
Рефлексотерапия в лечении одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. Принципы и перспективы ее применения при данной патологии.	50
Общие вопросы электрорефлексотерапии и динамической электронейростимуляции.	55
Метод лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи с использованием электрорефлексотерапии.	58
Механизмы реализации лечебного воздействия электрорефлексотерапии у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмонами прилежащих клетчаточных пространств.	64
Результаты экспериментального исследования эффективности элеткрорефлексотерапии в комплексе лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.	68
Клинико-лабораторные показатели, характеризующие инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи и их динамика в процессе стандартного комплексного лечения.	79
Результаты комплексного лечения пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи с использованием элетрорефлексотерапии.	113
Заключение	122
Библиографический список.	123

Перечень условных сокращений

АБ – антибиотик,
АБТ – антибактериальная терапия,
АлАТ – аланинаминотрансфераза,
АсАТ – аспартатаминотрансфераза,
АТ – акупунктурная точка,
АТФ – аденозинтрифосфат,
БАК – биохимический анализ крови,
БП – биопленка,
БГМУ – «Белорусский государственный медицинский университет»,
ДиаДЭНС – диадинамическая электронейростимуляция,
ДПР – дно полости рта,
ДЭ – деформируемость эритроцитов,
ДЭНС – динамическая электронейростимуляция,
ИВП – инфекционно-воспалительный процесс,
ИК – иммунные комплексы,
ИЛ – интерлейкин,
ИЛГ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс,
ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ,
ИРИ – иммуно-регуляторный индекс,
ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови,
ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов,
ИРТ – иглорефлексотерапия,
K⁺ – ионы калия,
КОС – коагулозотрицательный стафилококк,
КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография,
ЛИИО – лейкоцитарный индекс интоксикации В. К. Островского,
ЛТС – лейкоцитарно-тромбоцитарная суспензия,
МПК – минимальная подавляющая концентрация,
МПО – миелопероксидаза,
МЦ – микроциркуляция,
НИЛ – научно-исследовательская лаборатория,
ОАК – общий анализ крови,
ОП – оптическая плотность,
ПКТ – прокальцитонин,
ПО – пропорциональный отрезок,
ПОН – полиорганная недостаточность,
ПХО – первичная хирургическая обработка,
РАМН – Российская академия медицинских наук,

РЖ – ротовой жидкость,
РТ – рефлексотерапия,
ЭРТ – электрорефлексотерапия,
ССВО – синдром системного воспалительного ответа,
ТТГ – тиреотропный гормон,
У – учреждение,
УЗ – учреждение здравоохранения,
УЗДГ – ультразвуковая доплерография,
УЗИ – ультразвуковое исследование,
ФИ – фагоцитарный индекс,
ФНО- α – фактор некроза опухолей α ,
ФЧ – фагоцитарное число,
ЧД – частота дыханий,
ЧСС – частота сердечных сокращений,
ЩФ – щелочная фосфатаза,
ЯИ – ядерный индекс,
С – канал сердца,
Е – канал желудка,
GI – канал толстой кишки,
Ig – иммуноглобулин,
IG – канал тонкой кишки,
IgA – иммуноглобулин А,
IgG – иммуноглобулин G,
IgM – иммуноглобулин M,
МС – канал перикарда,
Na⁺ – ионы натрия,
K⁺ – ионы калия,
NO – оксид азота,
Р – канал легких,
QA – кворум сенсинг, сигнальные молекулы,
R – канал почек,
TR – канал трех обогревателей,
VB – канал желчного пузыря,
 γ -ИФ – γ -интерферон.

ВВЕДЕНИЕ

Одонтогенные инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи не утратили своей значимости и актуальности на современном этапе развития медицины. Ежедневно врачи стоматологи-хирурги и челюстно-лицевые хирурги оказывают помощь пациентам с данной патологией. Согласно сообщениям специальной литературы, доля пациентов с инфекционно-воспалительными процессами (ИВП) челюстно-лицевой области достигает 60% от всех лиц, проходивших лечение в специализированных отделениях стационаров [1-8]. Большинство пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи – люди трудоспособного возраста. Осложнения и длительное течение данных заболеваний увеличивают сроки лечения, а, следовательно, период временной утраты трудоспособности и материальные затраты государства на период реабилитации, что определяет высокую социально-экономическую значимость проблемы и обосновывает актуальность выполненного исследования [9].

ИВП челюстно-лицевой области имеют существенные отличия от воспалительных процессов другой локализации, обусловленные анатомо-топографическими особенностями региона, близостью расположения центральной нервной системы (ЦНС), вариабельностью местного иммунного ответа, скоростью течения процессов в норме и при патологических изменениях [10].

В настоящее время наблюдается изменение клинической картины одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Имеют место как вялотекущие процессы, так и, наоборот, молниеносное распространение осложнений [11,12]. Атипичная симптоматика может приводить к недооценке тяжести заболевания, диагностическим ошибкам, и, как следствие – к несоответствующему лечению пациентов. Это может быть обусловлено неэффективностью применяемой антибактериальной терапии (АБТ) в результате развития повышенной устойчивости возбудителя, несостоятельностью защитных сил организма. Кроме того, недостаточность диагностической и прогностической информации также может являться причиной использования неэффективной лечебной тактики.

ИВП представляет собой проявление взаимодействия макроорганизма и микроорганизмов (инфекционных агентов). При этом воспаление следует рассматривать как эволюционно сложившийся процесс, направленный на организацию и ограничение зоны повреждения и вызвавших его экзогенных и эндогенных факторов [13, 14]. Течение воспалительного процесса во многом определяется показателями реактивности организма, находящимися в прямой зависимости от действия белков острой фазы, цитокинов, активности системы фагоцитов, состояния механизмов специфической резистентности,

наследственных факторов, свертывающей, антиоксидантной и других систем организма [15]. Однако даже комплексная оценка этих механизмов не способна в полной мере определить все многообразие течения воспалительного процесса. В патогенезе воспаления существенная роль принадлежит молекулярным и клеточным механизмам иммунной системы [16]. От степени и характера этих изменений в значительной мере зависит выбор тактики лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий заболевания, а также возможность развития как местных, так и общих осложнений [17].

Не менее важным компонентом развития ИВП является микробный фактор. Как правило, при одонтогенной инфекции из очага поражения высевают смешанную микрофлору: в 65% – анаэробные бактерии и в 35% – аэробные. В настоящее время большинством микробиологов признано, что подавляющая часть микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существует в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ – биопленок (БП) [18, 19]. Имеются указания, что до 80% инфекционных заболеваний связаны с образованием этих микробных структур [20]. В отдельных работах показана роль бактериальных пленок в развитии инфекционных осложнений у пациентов стоматологического профиля [21], единичные исследования посвящены формированию бактериальных пленок при экспериментальной раневой инфекции [22, 23].

Лечение пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи направлено на ограничение распространения патологического процесса, купирование явлений воспаления и восстановление нарушенных функций организма в максимально короткий срок. При выборе лечебных мероприятий следует учитывать стадию заболевания, характер реализации воспалительной реакции, вирулентность возбудителей инфекции, тип ответа макроорганизма, локализацию очага поражения, сопутствующие заболевания и факторы. Лечение пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи должно быть комплексным и включать хирургические и консервативные методы, а также систему прогнозирования течения процесса и эффективные реабилитационные мероприятия.

Антибактериальная терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Современные представления об этиологическом факторе развития указанных патологических процессов требуют изменения в тактике применения АБТ. Исходя из того, что бактерии-возбудители находятся в составе биопленки, защищающей их от неблагоприятных воздействий, следует понимать то, что для успешного применения лекарственных средств, необходимо пересмотреть взгляды на данную важную и одну из базовых составляющих, во многом определяющих результат проводимого лечения.

Таким образом, необходима дальнейшая разработка методов диагностики с учетом современных данных об этиологии и патогенезе одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи, которая позволит повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Создание и внедрение в клиническую практику прогностических тестов и их систем приводит к четкому, структурированному пониманию возможных исходов заболевания, использованию адекватной терапии, соответствующей конкретной клинической ситуации. Это позволит усовершенствовать и вывести на новый уровень систему диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ В МИРЕ

На протяжении последних десятилетий инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи и их осложнения являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [24]. Данная патология имеет значительное распространение в Республике Беларусь и в мире в целом [25]. При этом эпидемиологические данные об одонтогенных ИВП носят весьма разноречивый характер. На сегодняшний день отсутствуют общепринятые показатели, отражающие объективное состояние вопроса инфекционных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.

Пациенты с указанной патологией по данным европейских авторов составляют около 30% от общего числа пациентов с хирургической патологией челюстно-лицевой области [26]. В Соединенных Штатах Америки заболевания периодонта диагностированы у 47% населения [27]. Результаты исследования показали, что госпитализация пациентов по поводу острой одонтогенной инфекции происходит с частотой 2600 на единицу населения в год [28]. Частота амбулаторных обращений с одонтогенными абсцессами среди детского населения Нигерии составляет 6,4% [29]. В Шотландии в период 2000-2005 гг. выявлено 3500 фактов госпитализации по поводу одонтогенной инфекции, при этом в Англии за аналогичный период времени отмечено превышение этой цифры более, чем в 2 раза [30].

На территории постсоветского пространства по данным различных авторов пациенты с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области составляют до 50% пациентов отделений специализированных стационаров [31-34].

По результатам статистического анализа, проведенного в Кабардино-Балкарской республике, в 2010-2015 гг. из всех пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями наиболее часто наблюдались пациенты с флегмонами, составлявшие 23% от общего числа обследованных лиц; пациенты с абсцессами – 18%; с периоститом челюстей – 15 %; с остеомиелитом – 13%, с воспалительными инфильтратами – 8%; с лимфаденитами – 7%; с сиалоаденитами – 6%; фурункулами и карбункулами – 7%; синуситами верхнечелюстной пазухи – 3%. Из числа пациентов с флегмонами распространенные ИВП составили 28% с преимущественной локализацией в подподбородочном, поднижнечелюстном и крыловидно-челюстном пространствах [35].

По данным Д. В. Козина и соавт. (2010), из числа пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, поступающих в Областную клиническую больницу г. Пензы, 62% составляли лица с остеомиелитом, 21% – с флегмоной и 8% – с абсцессом [36].

В г. Минске по данным И. О. Походенько-Чудаковой и соавт. (2006) за период 2001-2006 годы произведено 5063 операции, из которых 78,7% выполнены по экстренным показаниям. При этом значительную их часть из всех urgentных оперативных вмешательств составили: флегмоны дна полости рта (ДПР) – 25%; флегмоны окологлоточных пространств – 5%; флегмоны боковых отделов шеи – 6%; медиастиниты – 1% [37, 38].

Тяжелые осложнения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области по-прежнему остаются актуальной проблемой. Согласно статистическим данным, в мире более 500 тыс. пациентов ежегодно погибают от тяжелого сепсиса (более 1400 человек ежедневно) [39, 40]. Частота одонтогенных медиастинитов незначительна, однако в странах СНГ эта патология регистрируется значительно чаще, чем в мире в целом – 0,30-1,78% [41, 42]. В соответствии с сообщением И.Н. Матроса-Таранца и соавт. (2003) летальность при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области составляет 1,0 на 100 выбывших из стационара лиц. В структуре осложнений инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области преобладают бронхопульмональные осложнения (47,1%), медиастинит (41,2%), сепсис (35,3%) [43].

Таким образом, несмотря на разрозненные сведения об эпидемиологии ИВП челюстно-лицевой области и шеи в различных странах, имеются основания заключить, что проблема одонтогенной инфекции продолжает оставаться актуальной, а число пациентов с данной патологией, а также частота развития тяжелых осложнений сохраняется на высоком уровне, которая не имеет тенденции к уменьшению. Все перечисленное диктует необходимость проведения дальнейших эпидемиологических исследований инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи, что позволит структурировать разрозненные на современном этапе сведения.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов, а также анализ статистических данных, выполненный на базах отделений стоматологического профиля учреждений здравоохранения областных центров Республики Беларусь и г. Минска, позволил констатировать следующее.

В 2017 году число коек в отделениях стоматологического профиля варьировало от 18 до 60. В УЗ «Брестская областная больница» в отделении челюстно-лицевой хирургии развернуто 18 коек, в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» – 40 коек, в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии У «Гомельская областная клиническая больница» – 60 коек, в стоматологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – 40 коек, в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Могилевская областная больница» – 50 коек (10 коек перепрофилированы для оказания специализированной помощи детям с хирургической патологией челюстно-лицевой области и шеи), в стоматологическом отделении для взрослых УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – 30 коек, во 2-ом отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – 40 коек.

Всего в период 2012-2017 гг. в указанных отделениях было пролечено в среднем за 1 год – 11250 человек, в том числе: в УЗ «Брестская областная больница» – 800 человек, в УЗ «Витебская областная клиническая больница» – 1830 человек, в У «Гомельская областная клиническая больница» – 2160 пациентов, в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – 1700 человек, в УЗ «Могилевская областная больница» – 2500 пациентов, в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – 1260 пациентов, в УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – 1800 пациентов.

Средняя длительность лечения (койко/день) в этот же период составляла: в УЗ «Брестская областная больница» в отделении челюстно-лицевой хирургии – 7,6 суток, в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» – 6 суток, в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии У «Гомельская областная клиническая больница» – 9,7 суток, в стоматологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – 8 суток, в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Могилевская областная больница» – 7,4 суток, в стоматологическом отделении для взрослых УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – 8,2 суток, во 2-ом отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – 7,1 суток. Средняя продолжительность лечения по стране за последние 5 лет составила 7,7

суток. При этом отмечается тенденция к снижению среднего койко/дня во всех отделениях.

Воспалительные заболевания челюстных костей в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Брестская областная больница» диагностировались в 6% (48 пациентов), в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» – в 12% (220 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии У «Гомельская областная клиническая больница» – в 18% (388 человек), в стоматологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – в 4% (60 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Могилевская областная больница» – в 6%, в стоматологическом отделении для взрослых УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – в 12% (150 человек), во 2-ом отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – в 35% (630 человек). Следовательно, в течение 1 года в Республике Беларусь в профильных отделениях, проходят лечение около 1740 человек с воспалительными заболеваниями челюстей.

Воспалительные заболевания мягких тканей были диагностированы: в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Брестская областная больница» – в 12% (90 пациентов), в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» – в 17% (315 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии У «Гомельская областная клиническая больница» – в 7% (150 человек), в стоматологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – в 18% (306 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Могилевская областная больница» – в 12% (300 пациентов), в стоматологическом отделении для взрослых УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – в 3% (34 человек), во 2-ом отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – в 13% (240 человек). Следовательно, в течение 1 года по республике в профильных отделениях проходят лечение около 1400 человек с абсцессами и флегмонами мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи.

Воспалительные заболевания кожных покровов были диагностированы: в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Брестская областная больница» – в 11% (90 пациентов), в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» – в 5% (92 пациента), в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии У «Гомельская областная клиническая больница» – в 3% (70 человек), в стоматологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – в 15% (255 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Могилевская областная больница» – в 13% (325 пациентов), в стоматологическом отделении для взрослых УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – в 1% (18 человек), во 2-ом отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – в 7% (130

человек). Таким образом, в течение 1 года в Республике Беларусь в профильных отделениях проходят лечение примерно 980 человек с воспалительными заболеваниями кожных покровов.

Воспалительные заболевания слюнных желез были диагностированы: в УЗ «Брестская областная больница» в отделении челюстно-лицевой хирургии – в 4% (33 пациента), в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» – в 5% (92 пациента), в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии У «Гомельская областная клиническая больница» – в 5% (108 человек), в стоматологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – в 5% (85 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Могилевская областная больница» – в 2,5% (60 пациентов), в стоматологическом отделении для взрослых УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – в 13% (170 человек), во 2-ом отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – в 10% (184 человека). Следовательно, в течение 1 года по стране в профильных отделениях проходят лечение около 730 человек с воспалительными заболеваниями слюнных желез.

Воспалительные заболевания лимфатической системы челюстно-лицевой области были диагностированы: УЗ «Брестская областная больница» в отделении челюстно-лицевой хирургии – в 2% (17 пациентов), в стоматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» – в 3% (55 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии У «Гомельская областная клиническая больница» – в 4% (86 человек), в стоматологическом отделении УЗ «Гродненская областная клиническая больница» – в 4% (68 пациентов), в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Могилевская областная больница» – в 4% (98 пациентов), в стоматологическом отделении для взрослых УЗ «Минская областная детская клиническая больница» – в 2% (22 человека), во 2-ом отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска – в 6% (116 человек). В течение 1 года в Республике Беларусь в профильных отделениях проходили лечение около 460 человек с воспалительными заболеваниями лимфатических узлов. Выявленная частота встречаемости воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи в зависимости от пораженных тканей за календарный год представлена на рисунке 1.

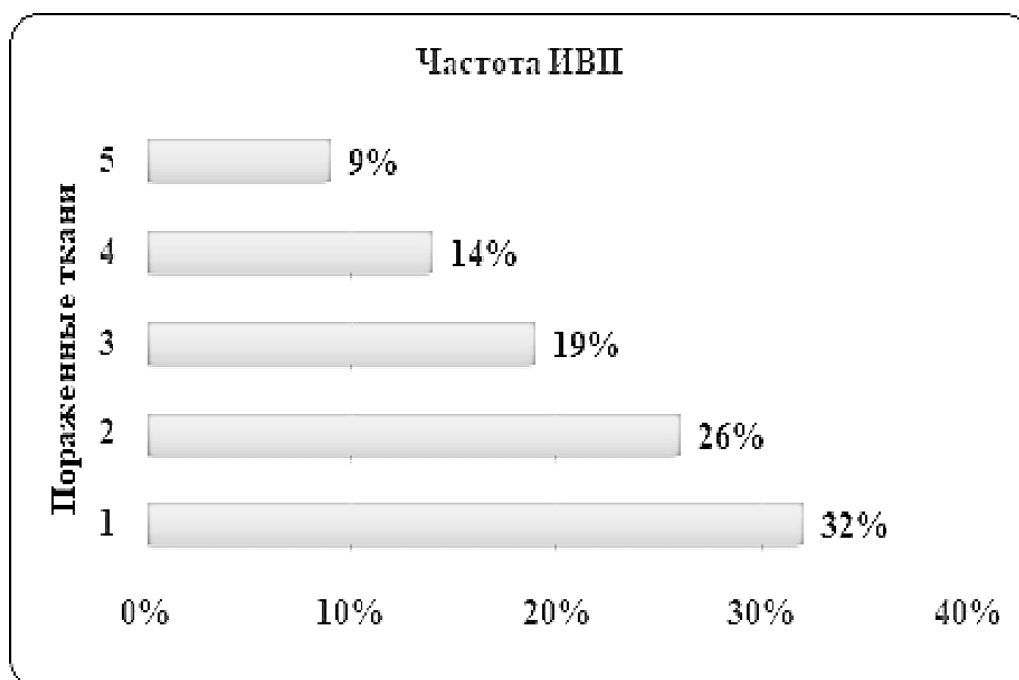


Рисунок 1 – Частота встречаемости воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи в зависимости от пораженных тканей за календарный год, где 1 – воспалительные заболевания челюстных костей, 2 – воспалительные заболевания мягких тканей, 3 – воспалительные заболевания кожных покровов, 4 – воспалительные заболевания слюнных желез, 5 – воспалительные заболевания лимфатических узлов.

Таким образом, в учреждениях здравоохранения областных центров Республики Беларусь и г. Минска за один год проходят лечение более 5300 пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, что составляет около 47% от всех лиц, получавших медицинскую помощь в отделениях стоматологического профиля этих учреждений здравоохранения за тот же период. Стабильно высокий процент пациентов с инфекционно-воспалительной патологией челюстно-лицевой области и шеи в стране требует совершенствования известных и разработки новых комплексных подходов в диагностике, прогнозированию, лечению и профилактике развития тяжелых осложнений данной патологии, что позволит изменить ситуацию к лучшему и повысить качество оказания специализированной медицинской помощи населению в целом.

ЭТИОЛОГИЯ ОДОНТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

На современном этапе выделяют следующие пути распространения одонтогенной инфекции:

- интраканаликулярный (через канал корня «причинного» зуба);
- периодонтальный (через патологический зубодесневой карман при маргинальном периодонтите);
- травматический;
- гематогенный;
- лимфогенный;
- по протяжению или контактный (при нарушении целостности слизистой оболочки альвеолярного отростка воспалительный процесс распространяется на надкостницу, кость и т. д.) [44].

При этом известно, что наиболее часто одонтогенные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи – это ИВП, развивающиеся вследствие внедрения микрофлоры через каналы корней зубов, пораженных кариесом и его осложнениями, или периодонтальный карман в периапикальные ткани [15]. Длительное время считалось, что микробиологический пейзаж при одонтогенной инфекции представлен в основном монокультурой (стрептококк, стафилококк), или в виде ассоциации стафилококков и стрептококков, грамотрицательных палочек, диплококков [45]. Благодаря развитию методов идентификации различных микроорганизмов, применению современных методов диагностики были исследованы и верифицированы и другие микробные ассоциации, установлена роль грамотрицательной условно-патогенной флоры, анаэробов [46]. Современными и перспективными являются методы исследования, позволяющие выявлять генетические маркеры микроорганизмов-возбудителей инфекционного процесса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [47].

В роли возбудителя одонтогенной инфекции чаще всего выступают микроорганизмы, вегетирующие в полости рта: стрептококки (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus milleri*), неспорообразующие анаэробы (*Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*) [48, 49]. На сегодняшний день в полости рта выделено и идентифицировано более 600 видов микроорганизмов [50]. Микроорганизмы в составе ассоциаций локализуется на слизистой оболочке полости рта, в зубодесневых карманах, а также в тканях зубов, пораженных кариозным процессом и его осложнениями [51]. К микрофлоре полости рта, по классификации ВОЗ (1995), относятся анаэробные микробы, вегетирующие в зубной бляшке. Резидентная микрофлора полости рта крайне разнообразна, не обладает вирулентностью и патогенностью [52], включает бактерии, актиномицеты, грибы, простейшие, спирохеты, риккетсии, вирусы [53]. Существенную роль играет

микробный антагонизм: зеленающий и негемолитический стрептококки полости рта, число которых превалирует над остальными микробными видами, действуют антагонистически на многие микроорганизмы. В полости рта здоровых людей эшерихии, протей, псевдомонады, бациллы и клостридии присутствуют кратковременно и в небольшом количестве. Значение постоянной флоры полости рта очень велико. В норме она служит «биологическим барьером», препятствующим размножению «случайной» флоры, в том числе, патогенных видов. Вместе с тем, она является потенциальным «резервуаром» аутоинфекции, развивающейся при ослаблении защитных сил организма. В указанной ситуации резидентная микрофлора приобретает патогенные свойства и оказывается способной инициировать развитие ИВП [54].

Согласно данным современной литературы из одонтогенного инфекционно-воспалительного очага, как правило, выделяют ассоциации 2-6 видов микроорганизмов: факультативных анаэробов (стрептококков и стафилококков) и облигатных анаэробов (бактероидов, фузобактерий, пептострептококков) [8]. Частота выделения анаэробов составляет 52-68%. Данный показатель при неодонтогенных процессах достигает 20%, при одонтогенных – 67,7-96,0% [55]. Инфекционно-воспалительные заболевания, протекающие с участием ассоциаций, состоящих из пептококков, пептострептококков и грамположительных кокков, имеют более тяжелое течение и являются более обширными, чем поражения, вызванные монокультурой аэробных грамположительных кокков. Представители рода *Veillonella* проявляют слабую патогенность в монокультуре, а синергическое действие сопутствующих аэробных микробов увеличивает патогенность этих бактерий [56].

При одонтогенной природе воспалительного процесса по частоте и степени обсемененности доминируют представители облигатно-анаэробных грамотрицательных неспорообразующих облигатных анаэробов (группа бактероидов – 25-46%, фузобактерий 24-60%), а также микроаэрофильных стрептококков (до 96%) [57].

Результаты микробиологического исследования гнойного экссудата показали, что у пациентов с одонтогенными абсцессами и флегмонами основными представителями факультативно-анаэробных возбудителей являлись *S. aureus* и *S. salivarius*; у пациентов с одонтогенным остеомиелитом – *S. aureus* и *Streptococcus spp.* Из представителей анаэробных бактерий чаще были выявлены бактероиды, пептококки, фузобактерии [35].

Микробная флора операционной раны при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи существенно различается в зависимости от источника инфицирования. Локализация ИВП, тяжесть инфекции, возраст пациента, сопутствующая патология так же способны оказывать влияние на изменения в микробном спектре возбудителей. Так, тяжелые гнойные поражения

ассоциируются с факультативной грамотрицательной флорой (*Enterobacteriaceae spp.*) и *Staphylococcus aureus*. У пациентов с сахарным диабетом, у лиц пожилого возраста преобладают *Enterobacteriaceae spp.* [58].

Исследования Ю.В. Алексеевой продемонстрировали, что при одонтогенных воспалительных заболеваниях выделяются *Staphylococcus spp.* (15%), *Streptococcus spp.* (6%) и облигатные анаэробные бактерии (79%). Анаэробы представлены грамотрицательными микроорганизмами – *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, грамположительными кокками [59].

Отдельные нозологические формы могут быть вызваны различными микроорганизмами. Развитие одонтогенного периостита и остеомиелита обусловлено преимущественно *S. aureus* и *Streptococcus spp.*, анаэробной флорой (*Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus spp.*) [60]. При неодонтогенном остеомиелите основными возбудителями являются стафилококки, чувствительные к метициллину (MSSA) – 52%, коагулазоотрицательные стафилококки (KOC) – 14%, метициллинрезистентные стафилококки (MRSA) – 2% и *Pseudomonas aeruginosa* (4,4%) [61]. Травматический остеомиелит чаще связан с наличием *S. aureus*, а также *Enterobacteriaceae spp.*, *P. aeruginosa* [8].

Гнойная одонтогенная инфекция мягких тканей лица и шеи ассоциируется с выделением полимикробной флоры: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *F. nucleatum*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Veillonella spp.*, *Eikenella spp.* У 50,9% пациентов с флегмонами лица и шеи выделяются анаэробные бактерии *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*; *Staphylococcus spp.* – в 23,7% наблюдений, *Streptococcus spp.* – в 18,6% [62]. При гнилостно-некротической флегмоне лица и шеи выделяют полимикробную флору, включающую *F. nucleatum*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Actinomyces spp.* У пациентов с тяжелым течением нередко идентифицируют грамотрицательные бактерии и *S. aureus* [63].

По данным европейских исследователей у пациентов с одонтогенной инфекцией были выделены анаэробы (8%), грамположительные кокки (54%), грамотрицательные кокки (8%), *Viridans streptococci* (49%), негемолитические стрептококки (11%), негемолитические стафилококки (3%), гемолитические стрептококки (0,5%), энтерококки (1%), *E. coli* (1,5%), *S. aureus* (1%), *Bacteroides spp.* (3%) [26].

Разработка и внедрение новых методов индикации и идентификации микроорганизмов позволили выявить в области очага одонтогенной инфекции ряд бактерий, сведения о которых ранее отсутствовали. К ним относятся представители рода *Atopobium* (грамположительные облигатно анаэробные кокки): *Atopobium parvulum* и *Atopobium rimaе*; анаэробные грамположительные палочки *Bulleidia extructa*, *Cryptobacterium curtum*, *Eubacterium sulci*, *Mogibacterium timidum* и *Mogibacterium vescum* [64], *Pseudoramibacter alactolyticus* и *Slakia exigua* [65].

Также идентифицированы анаэробные грамотрицательные палочки, такие как *Filifactor alocis*, *Dialister pneumosintes*, *Centipeda periodontii* и *Selenomonas sputigena* [66, 67].

Исследование этиологии инфекционных заболеваний, в том числе и ИВП челюстно-лицевой области и шеи, до настоящего времени проводилось на основе определения чистых культур микроорганизмов, выделенных из патологического очага. Этот традиционный путь культивирования бактерий способствовал их исследованию и прояснил многие аспекты физиологии микроорганизмов, однако рост чистой культуры во взвешенном состоянии встречается в природе крайне редко [68]. В настоящее время основной частью микробиологов признано, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существует в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ – биопленок [18].

Биопленка – микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, и демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфичных генов [69]. Установлено, что микробные биопленки являются этиологическим фактором многих острых и хронических бактериальных инфекций человека [70]. Патология, этиологическими агентами которой являются биопленки, весьма разнообразна и включает: кариес, заболевания периодонта, воспаление среднего уха, муковисцидоз, бактериальный простатит, инфекционный эндокардит [71, 72]. В специальной литературе имеются указания, что до 80% инфекционных заболеваний связаны с образованием этих бактериальных структур [21, 74, 75]. В ряде работ показана роль бактериальных пленок в колонизации ран и течении инфекционных процессов [22]. Кроме тканей организма человека микробные биопленки обнаружены на поверхности имплантируемых устройств: ортопедические устройства, катетеры, механические протезные сердечные клапаны, водители ритма [74].

Отличительной чертой микробных биопленок является их высокая устойчивость к различным воздействиям [75]. Резистентность к агентам внешней среды обусловлена особенностями строения и функционирования этой многоуровневой системы. Биопленка представляет собой многоклеточные кластеры, погруженные в экзополисахаридный матрикс, который поддерживает и защищает клетки микроорганизмов [76]. Матрикс пронизан порами и каналами, обеспечивающими распределение питательных веществ и обмен продуктами метаболизма с окружающей жидкостью [77]. Наружные слои клеток более аэрированы относительно внутренних частей, что обеспечивает благоприятные условия для жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов в центре биопленки [78].

Матрикс биопленки по своему составу различается у разных видов микроорганизмов [79]. В его состав входит до 90% полисахаридов [80], белки, липиды, нуклеиновые кислоты [81].

Жизнедеятельность бактерий в биопленке обеспечивается межклеточным взаимодействием, осуществляемым посредством сигнальных молекул, получивших название *Quorum-sensing* (QS) [82, 83, 84]. В настоящее время наиболее детально исследованы некоторые молекулы, ответственные за QS у бактерий: лактон ацетилгомосерина (AHL) [85], аутоиндуктор-2 (AI-2) [86], пептидные аутоиндукторы [87]. Исследование QS имеет большое практическое значение, так как воздействием на межклеточную коммуникацию бактерий возможно повысить эффективность лечения заболеваний, ассоциированных с биопленками [88].

В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии важную роль играют микробные биопленки, которые ответственны за этиологию кариеса, заболевания окружающих зуб тканей, воспалительные процессы челюстно-лицевой области и шеи [89-93].

Исследования показали, что чистые культуры *E. faecalis*, внесенные в корневой канал зуба, способны формировать биопленку на его стенках. Установлено, что даже после эндодонтического лечения в каналах обнаруживаются данные микробные сообщества [94, 95]. При заболеваниях периодонта микробные биопленки определяются в области периапикальных абсцессов, гранулем и кист в 83%, 69,5% и 95% наблюдений, соответственно [96]. Способность формировать микробные сообщества выявлена у изолятов, выделенных из субпериостального абсцесса [97]. В области инфекционно-воспалительного очага у пациентов с глубокими абсцессами шеи определены микробные биопленки [98].

Изложенное выше подтверждает, что микробные биопленки – сложная многоуровневая система, существенно влияющая на патогенез многих заболеваний, в том числе, патологических процессов челюстно-лицевой области и шеи. Однако на сегодняшний день в специальной литературе встречаются только единичные сведения о структуре и особенностях формирования биопленок в очагах одонтогенной инфекции. В связи с этим исследование микробных сообществ, формируемых возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи, находится на «пике» внимания современной мировой науки, позволяет определить принципиально новые пути к подходам в лечении и профилактике осложнений указанной патологии.

Открытие биопленок является одним из наиболее важных достижений медицины последних десятилетий XX века [99]. Вопросы формирования и исследования их роли в патологических процессах представляют большой интерес.

Одними из первых в этом направлении были выполнены работы А. Т. Henrici (1933) и J. W. Costerton (1977) [100, 101].

На сегодняшний день для исследования микробных биопленок разработаны модели, которые можно разделить на несколько групп [102, 103]. Статические – имеют ограниченный запас питательных веществ и аэрации, включают варианты формирования биопленки в луночках планшета и позволяют осуществлять количественную оценку [104]. Динамические модели постоянно обновляются за счет непрерывного поступления свежей питательной среды, что позволяет использовать их для исследования физической и химической устойчивости биопленок [103].

Более сложная модель исследования биопленки получила название микрокосмос (microcosm). Она может включать различные виды микроорганизмов и материал изучаемой среды. Примером такого варианта является использование гидроксиапатита и ротовой жидкости для формирования модели дентальной биопленки [105].

Промежуточное положение между исследованием *in vitro* и *in vivo* занимают модели *ex vivo*, для формирования которых выполняется забор ткани или органа и их перенос на искусственную среду [76, 106, 107].

Исследование микробных биопленок может выполняться с использованием лабораторных животных, что является наиболее адекватной и приближенной к реальным условиям модели наблюдения данных микробных сообществ. Экспериментальные работы на животных позволяют определить особенности патогенеза инфекционных заболеваний [108, 109].

Современные исследования биопленок с использованием микроскопии направлены на выявление внеклеточного матрикса, образуемого сообществом микроорганизмов, детального анализа его физических, биохимических и топографических свойств [110].

К методам, которые позволяют визуализировать ультраструктуру микробных сообществ, можно отнести электронную микроскопию, конфокальную лазерную сканирующую микроскопию (CLSM). Атомно-силовая микроскопия, физической основой функционирования которой являются короткодействующие силы взаимодействия между исследуемой поверхностью и зондом, является перспективным методом биологических и медицинских исследований, позволяющим выявить особенности структуры поверхности, как бактерий, так и их ассоциаций [111].

Другая группа методов исследования основана на сорбции молекул красителя на структурах биопленки, с последующей их отмывкой (десорбцией) в органических растворителях. Такой способ индикации биопленок наиболее часто используется в статических моделях их культивирования и позволяет произвести количественную оценку [112].

Измерение биолюминесценции (BPI) – новый метод исследования и детекции биопленок, который можно использовать как *in vitro*, так и *in vivo*. При искусственном введении в бактерии плазмид, ответственных за синтез люминесцирующего белка, можно проводить визуализацию как адгезированных бактерий, так и матрикса [113]. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) стал использоваться сравнительно недавно для исследования биопленок в медицине. Его применяют для детекции и определения расположения специфических мРНК в клетках, что позволяет установить пространственно-временные особенности экспрессии генов в бактериях. С помощью этого метода была определена неоднородность бактерий в биопленке и выявлены клетки-персистеры, ответственные за выживание популяции во время воздействия летальных для основной массы клеток факторов [114, 115].

Представленный материал свидетельствует, что исследования бактериальных биопленок постоянно совершенствуются. Часто используются трудоемкие и высокотехнологичные методики, требующие дорогостоящего оборудования, что затрудняет их внедрение в практику. На современном этапе развития медицины разработка и практическое использование простых и доступных методов исследования бактериальных биопленок является одним приоритетных направлений.

Воздействие на микробные биопленки, а, следовательно, и лечение ассоциированных с ними инфекций, на сегодняшний день представляет собой трудную и не решенную окончательно задачу, что обусловлено повышенной устойчивостью данных сообществ к антимикробным лекарственным средствам и факторам иммунной защиты организма [116, 117]. Биопленки бактерий невосприимчивы к традиционной АБТ, благодаря передачи маркеров резистентности между клетками микроорганизмов, из-за диффузионных ограничений, обусловленных внеклеточным матриксом, инактивации препарата, наличия метаболически неактивных клеток-персистеров [118]. В совокупности эти свойства делают биопленки значительно более устойчивыми к антибиотикам (АБ), чем планктонные клетки [119]. Поиск методов предотвращения образования и способов устранения бактериальной биопленки в области очага инфекции представляет одну из самых важных задач как в медицине вообще, так и в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, в частности.

Одним из направлений является использование физических факторов. Ряд авторов указывает на эффективность в борьбе с биопленками импульсных электрических полей, акустических ударных волн, ультразвука [120, 121]. Исследование показали эффективность сочетания антибиотиков и ультразвука в борьбе с биопленками [122].

Для предотвращения формирования микробных сообществ на изделиях медицинского назначения активно используется покрытие из наночастиц серебра

[123]. Способ основан на том, что серебро ингибирует репликацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), экспрессию рибосомных и других клеточных белков, а также препятствует бактериальной функционированию электрон-транспортной цепи [124]. Доказано, что наночастицы серебра подавляют биопленку *P. aeruginosa* и *S. epidermidis* [125, 126].

Ряд работ указывает на эффективность антимикробных пептидов в отношении бактериальной биопленки штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцедозом [127]. Эти вещества связываются с фрагментами клеточных мембран микроорганизмов, нарушая их стабильность. В исследованиях показано, что некоторые пептиды способны предотвращать образование биопленки золотистого стафилококка [128].

По мнению многих авторов, использование бактериофагов может стать альтернативой использования антибиотиков в борьбе с биопленками [129-131]. Бактериофаги способны выделять ферменты, разрушающие матрикс биопленки. Кроме того, они заражают клетки-персистеры, устойчивые ко многим агентам [132, 133]. Бактериофаги реплицируются в биопленке, разрушая ее структуру [134]. Исследования подтвердили эффективность их применения в профилактике образования биопленки *Staphylococcus epidermidis* и *Pseudomonas aeruginosa* на медицинских устройствах [135].

Блокаторы сигнальных молекул – ингибиторы QS препятствуют передаче информации внутри биопленки, что ограничивает образование и рост микробного сообщества. Примером данного способа является использование синтетических фуранов C-30 и C-56, которые блокируют передачу сигнальных молекул, ответственных за выработку факторов вирулентности у стрептококков [136]. Предотвращать образование биопленки *S. aureus in vitro* и *in vivo* способны ингибиторы QS, получившие название РНКIII-ингибирующие пептиды [137]. К блокаторам QS относятся *baicalin hydrate*, *cinnamaldehyde*, *hamamelitannin*, которые продемонстрировали свою эффективность в сочетании с ванкомицином и клиндамицином [138].

К ферментам, разрушающим матрикс биопленки, относятся протеазы, ДНКазы [139]. Так, использование ДНКазы предотвращает образование биопленки представителями рода *Staphylococcus* и *Enterococcus in vitro* [140]. Доказана эффективность фермента Dispersin-B при его применении против биопленки *S. aureus* и *S. epidermidis* [141]. Использование лактоферрина является эффективным способом уничтожения не только планктонных форм микроорганизмов, но и бактерий в составе биопленки [142, 143]. Этот железосодержащий белок *in vitro* препятствует образованию биопленки *Pseudomonas aeruginosa*. В клинике лактоферрин успешно использовался в составе комплексного лечения биопленка-ассоциированных риносинуситов и трофических язв [144, 145].

Таким образом, перечисленные выше варианты воздействия на бактериальную биопленку с целью предотвращения ее образования или разрушения указывают на многовекторность решения этого вопроса. Многие способы борьбы с микробными ассоциациями по тем или иным причинам до сих пор не используются в практическом здравоохранении. Для эффективного лечения одонтогенной инфекции, ассоциированной с бактериальными биопленками, необходимо продолжить поиск наиболее простых, доступных и безопасных схем терапии ИВП челюстно-лицевой области и шеи.

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

Развитие инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи определяется не только характеристиками и особенностями возбудителя, но и состоянием защитных сил макроорганизма [146, 147]. Одонтогенный инфекционный процесс сопровождается мобилизацией и активацией врожденного иммунитета и неспецифических факторов защиты, как в зоне инфицирования, так и в организме в целом, то есть вовлечением механизмов как местной, так и общей резистентности [148]. Ряд исследователей посвятил свои работы определению состояния иммунитета у пациентов с одонтогенными ИВП челюстно-лицевой области и шеи [69, 140, 150, 151]. Наиболее информативными показателями являются фагоцитарный индекс (ФИ), уровень содержания иммуноглобулинов, показатели клеточного иммунитета [152]. Установлена зависимость клинической симптоматики инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и иммунологических показателей [153]. По данным некоторых исследователей защитные механизмы организма запускаются только после хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага за счет усиленного всасывания бактериальных токсинов, а также за счет самого операционного стресса [154, 155]. У пациентов с ИВП имеется иммунодефицит гуморального и клеточного звена [156, 157]. Особенностью воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи является высокий уровень содержания иммуноглобулина А (IgA) при относительно низких уровнях иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина М (IgM), что соответствует более тяжелому течению процесса [158]. Снижение уровня содержания IgA и повышение показателя IgG в сыворотке крови с последующей нормализацией служат благоприятным прогностическим признаком. Пониженное содержание IgG у пациентов с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области и шеи является признаком недостаточной реактивности организма [159].

Отмечен иммунный дисбаланс в гуморальном звене иммунитета с увеличением общего пула В-лимфоцитов сыворотки крови пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи, а также развитием дисиммуноглобулинемии, что выражается достоверным увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG. Наряду с этим отмечено существенное угнетение функции Т-клеточного звена иммунитета, выразившееся снижением общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) [160].

В последние десятилетия исследователи патогенеза развития инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи важную роль отводят синдрому эндогенной интоксикации организма. Пусковым фактором его

развития являются бактериальные экзо- и эндотоксины, характерные черты которых – обильное поступление токсических веществ из воспалительного очага в кровеносное русло и лимфатическую систему организма. При этом нарушаются: клеточный обмен, метаболизм, смещается равновесие биологических систем организма, угасают защитные функции, что в итоге приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) [9].

Большое значение в течение инфекционного процесса имеют моноциты/макрофаги, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки и эозинофилы [161]. При ИВП глубина повреждения ткани и связанная с ним интенсивность воспалительной реакции во многом зависит от активности ферментов нейтрофилов в зоне воспаления [162]. Повреждающие воздействия и чужеродные агенты запускают активацию клеток, присутствующих в месте их внедрения: эндотелиальных клеток мелких сосудов, резидентных макрофагов, а также эпителиоцитов. Мигрирующие нейтрофилы и моноциты осуществляют фагоцитоз после своей дифференцировки в макрофаги. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) играют важную роль в воспалительной реакции и могут быть маркерами начала патологического процесса. При исследовании содержания провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи было выявлено, что уровни содержания ИЛ-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ФНО- α оказались повышенными практически на всем протяжении лечения [147].

В современной литературе имеются данные о взаимосвязи развития ИВП с изменениями иммунного статуса, классифицируемыми как вторичные иммунодефицитные состояния [163, 164], иммунной недостаточностью [165-168]. В тоже время нельзя исключать, что одной из причин развития иммунных нарушений у пациентов с ИВП может являться действие факторов оперативного стресса, изменения метаболизма, дефицит питания и наличие исходной иммунокомпрометированности [169].

Установлено, что у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи по сравнению с показателями здоровых лиц достоверно увеличено число лейкоцитарных лимфоцитов, снижено относительное и абсолютное число CD3+, CD4+ лимфоцитов и абсолютное число CD8+, CD16+, лимфоцито-иммунорегуляторный индекс [170].

В связи с активным исследованием бактериальных биопленок в качестве этиологического фактора инфекционных процессов, в том числе одонтогенного генеза, в последнее время пристального внимания заслуживают механизмы резистентности, активирующиеся в ответ на формирование микробного сообщества. Обнаружен факт накопления нейтрофилов в области биопленки при наличии хронических ран [171, 172]. При этом матрикс биопленки может стать серьезным препятствием для проникновения факторов иммунитета внутрь

микробного сообщества [173]. Установлено снижение инвазии макрофагов внутрь биопленки [174]. Кроме того, благодаря высокой организации, данное микробное сообщество может угнетать и изменять иммунный ответ организма [147]. Выявлено, что биопленка *S. aureus* снижает выработку провоспалительных цитокинов *in vivo* [174].

Наряду с иммунологической реактивностью в организме существует система неспецифической резистентности, включающая следующие компоненты: барьер кожных и слизистых покровов; гуморальные факторы и клеточные компоненты. Факторы неспецифической защиты первыми включаются в борьбу при начале агрессии инфекционного агента [175, 176, 177, 179].

Одним из основных гуморальным факторов неспецифической резистентности является комплемент – сложный комплекс белков сыворотки крови, который участвует в уничтожении чужеродных антигенов, активации свертывания, образовании кининов. Для него характерно формирование быстрого, многократно усиливающегося ответа на первичный сигнал за счет каскадного процесса [179].

Неспецифическая клеточная резистентность обеспечивается фагоцитами: макрофагами – моноцитами и микрофагами – нейтрофилами. Нейтрофилы составляют центральную линию неспецифической защиты против многих бактерий [180, 181, 182]. Механизмы антимикробной активности фагоцитов опосредуются двумя путями. Основой первого является способность фагоцитов к респираторному взрыву. Второй (кислороднезависимый) – обусловлен действием на бактериальную клетку лизосомальных ферментов [35]. Важность этого пути заключается в способности реализовываться в анаэробных условиях. Кислороднезависимые бактерицидные агенты представлены нейтрофильными противомикробными пептидами и антимикробными белками, такими как α -дефензин, кателицидин, азуридин, катепсин, лактоферрин, лизоцим, протеиназа-3 и эластаза [183]. Всего более 45 антимикробных белков обеспечивают неспецифическую защиту в полости рта [184]. Вместе с различными компонентами ротовой жидкости антимикробные белки действуют на бактерии с помощью различных механизмов, включая прямую антимикробную активность (дефензины, гистатины, цистатины, лактоферрин), нарушение бактериальной адгезии и ко-адгезии с другими микроорганизмами (лизоцим, фибронектин), инактивацию бактериальных протеиназ (гистатины, цистатины) [185, 186, 187].

Известно, что в полости рта нейтрофил-опосредованный фагоцитоз играет важную роль в контроле микробной флоры [188]. Исследование функциональной активности нейтрофилов показало, что у пациентов с одонтогенными абсцессами и флегмонами наблюдается активация клеток тем более выраженная, чем тяжелее протекает процесс [189]. При осложненном течении ИВП показатель фагоцитоза имеет диагностическое значение. Его снижение связано с повреждающим

действием микробных токсинов, которые вызывают генерацию активных форм кислорода и окислительную деструкцию фагоцитов. Повторяющийся процесс фагоцитоза и гибели фагоцитирующих клеток запускает иммунные механизмы воспаления, что способствует распространению ИВП и, следовательно, длительному течению послеоперационного периода [190].

Цитокины – группа регуляторных пептидов, продуцируемых клетками организма, с молекулярной массой 5-50 кДа. У этих белков отсутствует антигенная специфичность. Выработка абсолютного их большинства начинается в ответ на внедрение инфекционного агента или повреждение тканей. К цитокинам относятся: интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, фактор некроза опухолей [191]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α продуцируются в ответ на внедрение патогенов, сопряженное с повреждением тканей, и стимулируют развитие местной воспалительной реакции [192]. Хемокин интерлейкин-8 (ИЛ8) является основным хемоаттрактантом для нейтрофилов, которые первыми появляются в очаге воспаления и отвечают за элиминацию микроорганизмов.

При развитии одонтогенных абсцессов выявлено увеличение уровня провоспалительных (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8) и уменьшение содержания противовоспалительных (интерлейкин-4 (ИЛ4), интерлейкин-10 (ИЛ10)) цитокинов в ротовой и десневой жидкостях [193]. В сыворотке крови пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти также обнаружено достоверное увеличение ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и незначительное повышение синтеза противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 [194]. Исследование уровня цитокинов верхнечелюстного синуса при поступлении в стационар выявило дисбаланс в цитокиновом профиле: достоверное превышение контрольных значений концентрации ИЛ-1, лимфокина ИЛ-2, ИЛ-8 при снижении уровней содержания ФНО- α и интерферона- γ (γ -ИФ) [195].

При развитии острого гнойного периостита челюстей содержание провоспалительных цитокинов увеличивается в десневой жидкости, а в РЖ возрастает уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и снижается показатель ИЛ-1 β . При этом в сыворотке крови увеличивается содержание аутоантител класса IgG к ИЛ-10, в десневой жидкости возрастает уровень аутоантител класса sIgA к ИЛ-8 [193].

Исследование содержания ИЛ-6 и ФНО α у пациентов с абсцессами и флегмонами различной степени тяжести выявило достоверное повышение уровня медиаторов в острый период заболевания. На фоне проводимой терапии отчетливо прослеживается тенденция к снижению этих показателей. Однако к моменту выписки из стационара достичь нормальных значений не представляется возможным [36].

В современной специальной литературе встречается информация о снижении эффективности неспецифических механизмов защиты организма на

микроорганизмы в составе биопленок [196]. Было показано, что бактерии в составе биопленки *Mycoplasma pulmonis* не восприимчивы к действию системы комплемента [197], в то время, как биопленка *Staphylococcus epidermidis* устойчива к нейтрофилам [198].

К числу фундаментальных достижений медицины относится исследование протеолиза, как особой формы контроля биологических и патологических процессов [199]. Система протеолиза крови включает: протеолитические ферменты, их неактивные формы, активаторы и ингибиторы протеиназ, продукты протеолиза [200, 201]. Протеолитические ферменты участвуют в образовании биологически активных веществ, обеспечивают ответ клетки на действие раздражителей эндогенной и экзогенной природы. С действием протеиназ связаны различные физиологические процессы, такие как свертывание крови, фибринолиз, активация системы комплемента, кининогенез. Протеолитические ферменты способны вызывать деградацию компонентов внеклеточного матрикса тканей и сосудов, а их уровень в крови регулируется сложной системой белков-ингибиторов [202]. В норме присутствует динамическое равновесие между протеиназами и их ингибиторами. Его нарушение развивается в результате избыточного уровня протеолитических ферментов или недостаточного содержания их ингибиторов [203]. Дисбаланс контроля механизма действия протеиназ приводит к активации протеолиза, что является существенным патогенетическим аспектом в процессе нарушений гемостаза и развития деструктивных и воспалительных заболеваний [204]. Протеолиз связан с системой клеточного гомеостаза [205], ангиогенезом [206], гемопоэзом [207], делением клетки, со старением организма и апоптозом [208], системой гемостаза, воспалением, заживлением [209]. В зоне воспаления накапливаются сериновые и металлосодержащие протеазы [210].

Из протеолитических ферментов особый интерес представляют наиболее распространенные в организме сериновые протеиназы. Протеиназы плазмы крови представлены сериновыми трипсиноподобными ферментами свертывающей и фибринолитической систем, кининовой, ангиотензин-рениновой и системы комплемента. К сериновым протеиназам относятся также эластазоподобные протеиназы, в том числе нейтрофильная эластаза [211].

Эластаза – нейтральная сериновая протеиназа, высвобождающаяся из азурофильных гранул нейтрофильных гранулоцитов в результате разрушения тканей или бактериальной инфекции. Вне клетки активность эластазы контролируется преимущественно ингибитором α -1-антитрипсином [212].

Уровень эластазы РЖ повышается при ряде заболеваний, в том числе при экспериментальном гингивите [213-216]. Выявлено повышение активности эластазы ротовой жидкости при хроническом катаральном гингивите [217].

Активность протеиназ в РЖ находится под контролем ингибиторов, к которым относится α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ). Кроме того, ротовая

жидкость содержит ингибиторы местного происхождения, к которым относится кислотостабильный ингибитор (КСИ) [218].

Из перечисленных фактов становится очевидным, что протеолитическая активность сыворотки крови и РЖ является неотъемлемым звеном поддержания гомеостаза организма, а также играет важную роль в развитии патологических процессов. При этом до настоящего времени не установлено значение протеолитических ферментов в развитии одонтогенных ИВП, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

Микроциркуляция (МЦ) представляет собой сложно организованную систему, обеспечивающую циркуляцию крови и лимфы в сосудах диаметром от 2 до 200 мкм и трансапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевый гомеостаз [219]. МЦ отражает состояние микрогемодинамики, определяет движение крови, лимфы и тканевой жидкости, участвующих в обменных процессах. Система микроциркуляции является основным звеном, обеспечивающим метаболический гомеостаз в тканях и органах [220].

Основным звеном микроциркуляции является система артериол, капилляров, посткапилляров, венул и артериоло-венулярных анастомозов. Совокупность этих элементов составляет морфологическую и функциональную единицу периферического кровообращения. Вторым звеном микроциркуляции являются периваскулярные и межклеточные интерстициальные пространства тканей. Это звено обеспечивает тканевой и межклеточный обмен. Третье звено микроциркуляции представлено начальным отделом лимфооттока [221].

На уровне микрососудистого русла вазомоторную и метаболическую функцию выполняет эндотелий. При воздействии различных повреждающих факторов (химических, биологических, механических, обменных) нарушается функция эндотелия, что проявляется в уменьшении высвобождения им вазодилатирующих факторов (оксида азота, простациклина, гиперполяризующего эндотелиального фактора) и усилении их деградации на фоне увеличения синтеза констрикторных факторов. Эндотелиальные клетки вовлекаются в различные патологические процессы. Дисфункция эндотелия отмечается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [222], дыхательной системы [223], патологии почек [224], обменных и гормональных нарушениях [225], венозной патологии нижних конечностей [226], ревматологических процессах, полиорганной недостаточности [227].

Изложенное выше дает основание заключить, что расстройства МЦ лежат в основе многих заболеваний или развиваются вторично [228]. Среди различных расстройств микроциркуляции выделяют гиперемическую, спастическую, спастико-атоническую, структурно-дегенеративную, застойную и стазическую форму [229].

Нарушения МЦ включаются как важное патогенетическое звено в ряд типичных патологических процессов и во многие частные патологические формы заболеваний [230]. В связи с этим с помощью исследования нарушений микроциркуляторного русла проводится диагностика различных патологических состояний [207].

В настоящее время существует довольно большое число инвазивных и неинвазивных методик исследования микроциркуляции [229, 233]. Одним из современных методов является лазерная доплеровская флоуметрия, позволяющая оценивать целый ряд обменно-динамических процессов в системе МЦ и осуществлять неинвазивное определение параметров периферического кровотока [233]. Объективная регистрация состояния кровотока возможна методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), широко используемой в различных областях медицины [234].

На сегодняшний день нарушения показателей микроциркуляции при ряде заболеваний исследованы достаточно хорошо. Особенно это касается сердечно-сосудистой патологии [229, 231]. С течением времени не ослабевает интерес к нарушениям МЦ в нижних конечностях у пациентов с сахарным диабетом, что объясняется их возможным участием в патогенезе полинейропатии, а также синдрома диабетической стопы [236]. Установлены изменения микроциркуляции при ревматических заболеваниях, системных васкулитах, системной патологии соединительной ткани [237, 238].

Расстройства периферического кровообращения играют значимую роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Нарушения микроциркуляции в очаге воспаления могут привести к затяжному течению патологического процесса, формированию пневмофиброза и переходу в хронические формы [239].

Нарушения микроциркуляции – это основа развития локального воспаления и неотъемлемый спутник системной воспалительной реакции, являющейся одним из проявлений острого панкреатита [240].

Однако несмотря на всестороннее исследование МЦ при патологии различных органов и систем, в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии этому вопросу уделяется неоправданно мало внимания. Так, у пациентов с бруксизмом выявлен ряд существенных микроциркуляторных изменений, которые могут влиять на метаболические процессы в окружающих зуб тканях, его реактивность и процессы адаптации [241]. Определены основные клинико-функциональные параметры МЦ периодонта у пациентов с частичной вторичной адентией, указывающие на снижение интенсивности микроциркуляции в тканях периодонта зубов, ограничивающих дефект зубного ряда, по сравнению с интактными зубными рядами [242].

Нарушения микроциркуляторного русла в тканях челюстно-лицевой области и шеи играют значимую роль, как в начале патологического процесса, так и в его динамике [243]. Кровоснабжение тканей указанного региона связано с особенностями кровотока на уровне микрососудов, зависящего от способности эритроцитов к агрегации и к деформации. По мнению ряда авторов, повышение ригидности эритроцитов и их высокая агрегация могут стать ведущим звеном

расстройств микроциркуляции [244]. Отдельные работы посвящены исследованию микроциркуляции при ИВП челюстно-лицевой области [245, 246].

Перечисленные факты подтверждают, что нарушение в системе микроциркуляторного русла является важным патогенетическим звеном развития многих заболеваний. При этом на современном этапе недостаточно исследованы изменения МЦ при одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи, что указывает на актуальность выполнения работ в данном направлении и подтверждает их научную новизну.

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

Своевременная диагностика одонтогенных ИВП челюстно-лицевой области и шеи имеет первостепенное значение для оказания эффективной медицинской помощи данной категории пациентов [247]. Используемые с этой целью клинические методы включают данные субъективного (жалобы, анамнез) и объективного (осмотр, пальпация, перкуссия, зондирование) обследования пациента [248]. Пациенты с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи предъявляют жалобы на боль, нарушение конфигурации лица, нарушение функций органов и тканей заинтересованной зоны и организма в целом [249]. При объективном обследовании определяется ограниченный или разлитой воспалительный инфильтрат в одной или нескольких анатомических областях, отек и гиперемия мягких тканей, болезненность при пальпации патологического очага [250]. При локализации процесса в области жевательных мышц и развитии воспалительной контрактуры последних, обнаруживается ограничение открывания рта. При распространении ИВП на глубокие клетчаточные пространства челюстно-лицевой области и шеи – глотание болезненно и затруднено, движение языка ограничено, в тяжелых ситуациях возможно нарушение дыхания [251].

Для диагностики ИВП челюстно-лицевой области и шеи широко используют дополнительные методы обследования, первенство среди которых принадлежит лучевым методам (рентгенодиагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ)) [252-254]. С помощью лучевых методов диагностики выявляют очаг одонтогенной инфекции, ставший причиной развития воспалительного процесса, а также локализацию и распространение инфекции в мягких тканях (шея, средостение). Классическое клинико-лабораторное исследование воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи базируется на данных анализа крови (общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК), иммунограмма, коагулограмма) и мочи [255].

Несмотря на разнообразие методов исследования и успехи, достигнутые в оказании помощи пациентам с одонтогенными ИВП челюстно-лицевой области и шеи, число диагностических ошибок по данным современных авторов остается на достаточно высоком уровне [256, 257, 258]. В связи с этим совершенствование существующих способов и разработка новых эффективных методов диагностики одонтогенной инфекции не утратили свою актуальность. Ряд авторов предлагает использовать для диагностики воспалительных процессов челюстно-лицевой области метод инфракрасной термографии, основанный на изменении

температурных показателей тканей при развитии патологии [259, 260]. Исследуются диагностические возможности в стоматологии оптической когерентной томографии – нового неинвазивного высокоразрешающего метода визуализации структуры ткани [261].

Установлена прогностическая значимость уровня кальция в крови пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи: у пациентов с относительной гиперкальциемией общее состояние оценивалось как удовлетворительное, тогда как при разлитых флегмонах и тяжелом общем состоянии выявлен пониженный уровень содержания кальция [262].

Предпринимаются попытки прогнозировать результаты хирургических вмешательств при воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи в зависимости от динамики показателей белков острой фазы, и маркера синдрома системного воспалительного ответа прокальцитонина. Перспективной считается оценка адекватности лечения, основанная на этом принципе [263].

Ротовая жидкость является доступной диагностической средой для выявления различных патологических состояний организма человека и определения их динамики [264, 265], в том числе для диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. При определении числа лейкоцитов в РЖ возможно установить тяжесть течения ИВП, его направленность и степень эффективности проводимых лечебных мероприятий [266]. Повышение уровня активности щелочной фосфатазы, а также матриксных металлопротеиназ в РЖ указывает на прогрессирование воспалительных заболеваний периодонта [267, 268].

Уровни цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 в ротовой жидкости могут быть использованы для диагностики кариеса, его возникновения, развития и прогрессирования процесса [269]. Показатели микрокристаллизации РЖ используются в качестве диагностических и прогностических маркеров развития патологии челюстно-лицевой области [270]. Снижение уровня активности кислой фосфатазы РЖ является одним из маркеров развития одонтогенного остеомиелита челюсти [271].

Созданы математические модели для прогнозирования развития флегмон при остром одонтогенном остеомиелите челюстей по содержанию лимфоцитов и их фенотипов, палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина G в смыве из полости рта [272-275]. Построен алгоритм анализа лечения и прогнозирования течения флегмон, развившихся как следствие острого одонтогенного остеомиелита челюстей, отличающийся определением до начала и после завершения терапии показателей сдвига кластеров дифференцировки иммунных клеток, активности нейтрофилов крови, гуморального иммунитета на

системном и местном уровнях. На его основе разработаны математические модели прогнозирования исхода острого одонтогенного остеомиелита челюстей [276, 277].

Разработан алгоритм прогнозирования тяжести клинического течения острых инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей, заключающийся в том, что при выявлении у пациента генетических маркеров полиморфных локусов генов цитокинов TNFA(-308G>A), LTA(252A>G) и IL8(-251T>A) прогнозируется тяжелое клиническое течение заболеваний [7].

Использование модифицированной балльной шкалы оценки тяжести ИВП челюстно-лицевой области и шеи в динамике позволяет установить, что при распространении патологического процесса (показатель диагностического теста больше 1,0), необходима коррекция комплексного лечения, причем, хирургической, так и медикаментозной его составляющих [278].

Разработан метод прогнозирования течения раневого процесса при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области микробной этиологии. При проведении микробиологического исследования раневого отделяемого определяют наличие или отсутствие микроорганизмов и их титр, а при иммунологическом исследовании регистрируют общее число лейкоцитов, СОЭ, уровни средних циркулирующих иммунных комплексов, антитела к стрептококку, уровень содержания IgA. Исследования осуществляют до операции и на 5-7 сутки после вмешательства. При полной элиминации микроорганизмов в ране или снижении их титра, при уменьшении в сыворотке крови не менее, чем на 30% общего числа лейкоцитов, антител к стрептококку, а также снижении не менее чем на 25% величины СОЭ, циркулирующих иммунных комплексов прогнозируют благоприятное течение раневого процесса, при иных показателях прогноз расценивают как неблагоприятный [279].

Морфометрическое исследование биоптатов мягких тканей стенки инфекционно-некротического очага позволяет объективно определить прогноз течения абсцессов и флегмон лица на ранних этапах госпитализации пациента. Изменение соотношения числа нейтрофилов к фибробластам, достигающее максимума к седьмым суткам без тенденции к восстановлению при эмоционально-болевым стрессе в эксперименте является показателем увеличения продолжительности очищения инфекционно-воспалительного очага мягких тканей и заживления послеоперационной раны. В качестве прогностических критериев, характеризующих течение воспалительной реакции при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области, может быть использовано значение уровня хромосомных aberrаций и ploидности фибробластов в стенке инфекционно-некротического воспаления околочелюстных мягких тканей [280].

Все перечисленное убеждает в том, что дальнейшая разработка неинвазивных простых и высокоэффективных методов диагностики, прогнозирования одонтогенных ИВП челюстно-лицевой области и шеи

представляет собой актуальную задачу для современной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, требуя пристального внимания. Исследование патогенеза данных заболеваний с позиций передовых научных разработок позволит более детально определить нарушения гомеостаза при развитии воспаления в челюстно-лицевой области и внедрить в практику новые информативные диагностические и прогностические тесты, позволяющие врачу оказывать качественную помощь пациентам как в амбулаторных условиях, так и в стационаре, что повысит качество медицинского обслуживания населения Республики Беларусь.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОДОНТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

Лечение одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи представляет собой непростую задачу для стоматолога-хирурга и челюстно-лицевого хирурга, так как, несмотря на достигнутые в этом направлении успехи, по-прежнему констатируется большое число пациентов с указанной патологией. Кроме того, возможность развития тяжелых осложнений, часто приводящих к летальному исходу, указывает на необходимость совершенствования оказания своевременной и качественной специализированной медицинской помощи лицам с одонтогенными ИВП указанной локализации [281, 282].

Вопросы лечения инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и шеи активно исследуются на протяжении всего периода развития медицины [3, 283]. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что терапия одонтогенных воспалительных заболеваний должна быть комплексной и этиопатогенетически обоснованной [284]. Лечение должно проводиться с учетом тяжести заболевания, степени эндогенной интоксикации организма, фазы течения раневого процесса, местных проявлений воспалительного процесса и вида возбудителя заболевания [285, 286].

Принято выделять следующие основные виды лечения: этиотропное, направленное на подавление этиологических факторов; патогенетическое, воздействующее на механизмы развития заболевания; симптоматическое, устраняющее симптомы проявления болезни. Все они в совокупности составляют незыблемую основу комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий и широко используются с целью оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи.

При этом основное лечение одонтогенной инфекции, направленное на весь организм в целом (системная терапия) и очаг воспаления в челюстно-лицевой области (местная терапия) предусматривает хирургические и медикаментозные методы воздействия на организм пациента [287].

После проведения первичной хирургической обработки (ПХО) инфекционно-воспалительного очага, с обязательным удалением «причинного» зуба, необходимо проведение системной терапии, включающей: антибиотикотерапию, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую терапию [288]. Местное лечение заключается в воздействии на гнойную рану различными лекарственными средствами и физическими факторами для оптимизации процессов ее очищения и создания максимально благоприятных условий течения процессов репаративной регенерации [46].

На сегодняшний день ведется разработка новых эффективных средств системного и местного воздействия на организм пациента с одонтогенными ИВП челюстно-лицевой области и шеи, что связано с изменением чувствительности возбудителей к факторам внешней среды, а также изменением реактивности макроорганизма в условиях современной жизни человека.

Основой хирургического вмешательства при одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи является устранение источника инфекции путем удаления «причинного» зуба, а также ПХО инфекционно-воспалительного очага, при выполнении которой происходит эвакуация экссудата, ревизия полости, обработка антисептиками и дренирование раны. Качество проведения хирургической обработки во многом определяет исход лечения пациента с ИВП челюстно-лицевой области. Принцип немедленной эвакуации гнойного экссудата был и остается основополагающим при лечении острых инфекционно-воспалительных заболеваний.

Под хирургической обработкой инфекционно-воспалительного очага следует понимать оперативное вмешательство, заключающуюся в широком рассечении инфекционно-воспалительного очага, ревизии прилежащих клетчаточных пространств, удалении нежизнеспособных тканей и эффективном дренировании послеоперационной раны [289].

При этом следует руководствоваться словами С. Понкирова (1972), который в своих работах подчеркивал: «Разрез должен быть настолько большим насколько это необходимо, настолько малым – насколько это возможно» [290].

Антибиотики – одни из наиболее часто используемых лекарственных средств в стоматологии наряду с анальгетиками и местными анестетиками [291]. В основном они применяются для лечения одонтогенной инфекции [292], реже – для профилактики развития воспалительного процесса [293]. Использование данных лекарственных средств в стоматологии относительного общего числа назначаемых антибактериальных препаратов в индустриальных странах составляет около 10% [294, 295].

На основании результатов собственных исследований и анализа данных специальной литературы современными исследователями разработаны основные принципы антимикробной терапии при лечении ИВП челюстно-лицевой области и шеи: раннее начало АБТ; выбор препарата и способа его введения с учетом особенностей заболевания и соматического статуса пациента; определение оптимальных схем лечения с учетом возбудителя и локализации патологического очага; рациональная комбинация антимикробных лекарственных средств [4].

В обеспечении эффективной АБТ большую роль играют чувствительность возбудителей, доза препарата, пути и частота его введения, фармакодинамика и фармакокинетика, период терапевтической концентрации в инфекционно-воспалительном очаге. Тактика антибактериальной терапии одонтогенных

инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи должна предусматривать использование лекарственных средств, не оказывающих значимых негативных влияний на иммунную систему [296, 297].

В хирургической стоматологии для лечения одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний распространен прием антибиотиков *per os* и путем внутримышечных инъекций, характеризующийся инаktivацией лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, а также длительностью создания требуемой концентрации в кровеносном русле [298]. Из числа многих факторов успех АБТ определяется длительностью сохранения терапевтической концентрации антибиотика в очаге воспаления, которая может быть определена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. При этом органы и ткани челюстно-лицевой области являются труднодоступными для проникновения в них антибиотиков при энтеральном, внутримышечном, внутривенном способах введения. Нарушение микроциркуляторных процессов челюстно-лицевой области при развитии ИВП челюстно-лицевой области также не способствует хорошему поступлению антимикробных препаратов к инфекционно-воспалительному очагу [299].

Эффективность воздействия на патогенную микрофлору возрастает при проведении «ступенчатой» АБТ, заключающейся в двухэтапном применении антиинфекционных препаратов с переходом с парентерального на пероральный путь введения. «Ступенчатую» антибактериальную терапию с успехом использовали в комплексном лечении пациентов с остеомиелитом нижней челюсти, что привело к сокращению сроков стационарного лечения [286].

Путь, доза и кратность введения препарата должны обеспечивать поддержание его необходимой терапевтической концентрации в очаге инфекции на протяжении всего периода лечения. Несоблюдение этих принципов может привести к появлению резистентной к антибиотикам микрофлоры, хронизации воспалительного процесса, ослаблению иммунной системы [300].

Различные исследования указывают вариации в дозировке и длительности проводимой АБТ у стоматологических пациентов и у лиц с хирургической патологией челюстно-лицевой области и шеи. При этом нельзя исключить, что часть препаратов назначается при отсутствии должных показаний к применению данного вида лекарственных средств, мощности и направленности их воздействия [295].

Проблемы рационального использования лекарственных средств в стоматологии и медицине в целом остаются по-прежнему очевидными. Так, в США в период 2007-2009 гг. в амбулаторной практике врачи каждому десятому пациенту назначали антибиотик. В 60% наблюдений это был препарат широкого спектра действия, а в 25% случаев назначения были сделаны при наличии у пациента

клинической ситуации, заболевания или его стадии, не являющийся показанием для АБТ [301].

В таком контексте бактериальная устойчивость приобретает еще большую актуальность для медицины и в последнее время очень активно обсуждается врачами-специалистами (стоматологами, челюстно-лицевыми хирургами, оториноларингологами, нейрохирургами, офтальмологами) [302, 303]. Несоответствующее и нерациональное использование АБТ, особенно лекарственных средств широкого спектра действия является одной из наиболее вероятных причин повышения резистентности возбудителей [304, 305]. Описаны варианты неадекватного использования антибиотиков в стоматологии, причинами которых являются недостаток знаний, отсутствие доступной инфекции, социальные факторы и т. д. [301]. В ряде ситуаций антибиотик используется в течение более длительного периода или в дозировке, не соответствующей инструкции к препарату [306].

Для решения данной проблемы был предложен ряд направлений. Во-первых, тенденции и частота назначения антибиотиков в медицине и стоматологии должны обязательно мониторироваться. В стоматологии ведется исследование использования АБТ в университетских клиниках [307], на региональном уровне [308]. Однако только в некоторых странах (Великобритания, Норвегия, Австралия, Канада) эти данные периодически публикуются.

По данным ряда авторов до настоящего времени основной схемой антибактериального лечения пациентов с одонтогенной инфекцией являются препараты группы б-лактамов, ингибирующие синтез клеточной стенки. Однако вырабатываемые бактериями ферменты – б-лактамазы – способствуют устойчивости возбудителей к данной группе антибиотиков [309].

В последнее время в специальной литературе значительное внимание уделяется группе фторхинолонов в лечении пациентов с тяжелым течением бактериальных инфекций в хирургических стационарах, что обусловлено широким спектром их антимикробной активности, хорошей переносимостью, относительно низкой токсичностью и высокой скоростью проникновения в мягкие ткани [310].

По данным российских авторов возбудители одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи наименее резистентны к ампициллину (1,3%) и клиндамицину (0,7%), при этом не обнаружена резистентность к ампициллину/сульбактаму и амоксиклаву [311].

По данным М. Е. Levi, V. D. Eusterman (2011) при одонтогенной инфекции антибиотиками выбора являются ампициллин-сульбактам, амоксициллин-клавуланат или пенициллин совместно с метронидазолом. При аллергии на пенициллин актуально использование клиндамицина. Цефокситин или моксифлоксацин также могут назначаться пациентам с ИВП челюстно-лицевой области, однако эффективность относительно анаэробов у этих препаратов

недостаточна. Использование тетрациклинов и эритромицина не рационально в связи с высокой резистентностью возбудителей к данным антибиотикам. При развитии одонтогенных флегмон шеи можно использовать пенициллин с метронидазолом, ампициллин-сульбактам или клиндамицин [312].

F. Halling et al. (2017) провели анализ использования АБТ врачами-стоматологами на временном отрезке 2012-2015 гг. [313]. Было отмечено сокращение использования антибиотиков с 48% до 45,8%. При этом пенициллины и клиндамицин использовались наиболее часто в течение всего периода проведения исследования. Однако в 2012 году самым назначаемым антибактериальным лекарственным средством был клиндамицин, который к 2015 году уступил первенство амоксициллину – 45,8% от общего числа назначений. При этом стоматологи используют ко-амоксиклав в 12,7% от общего числа всех врачей в Германии, в Чехии – в 18,7% [294], а в Канаде и Австралии – только 1,1% [314]. Частое использование ко-амоксиклава согласуется с данными о том, что полость рта очень часто колонизирована β -лактамаза-продуцирующими штаммами бактерий [306]. При этом в Шотландии данный препарат отнесет к антибиотикам второго ряда, так как он может существенно повлиять на развитие устойчивости возбудителей [313].

В Чехии 2/3 всего назначенного метронидазола было выписано стоматологами, в Англии – 36,5%, в Германии – 8,8% [294].

Одна из проблем в использовании антибиотиков в стоматологии – очень частое назначение клиндамицина, которое при многих проанализированных фактах является необоснованным [294]. Однако в Великобритании данный препарат назначается гораздо в меньшем числе наблюдений, что может быть обосновано отнесением его к антибиотикам второго ряда [295].

Таким образом, основными причинами неэффективности АБТ могут быть неадекватное дренирование инфекционно-воспалительного очага, небактериальный возбудитель инфекционного процесса (вирусы, грибы), неправильный выбор антибактериального лекарственного средства, изменение чувствительности возбудителя во время лечения, применение субтерапевтических доз препарата, нарушение схемы его приема или техники введения, присутствия в ране и организме пациента суперинфекции госпитальной микрофлоры [8].

На современном этапе развития медицины разрабатываются новые подходы к проведению АБТ. Метод лимфотропного введения лекарственных средств позволяет создать необходимую концентрацию препарата по пути физиологического оттока лимфы в пункте наибольшей микробной обсемененности. Особенностью эндолимфатической АБТ является уменьшение степени эндогенной интоксикации и частоты развития аллергических реакций [315]. Простота и эффективность регионарной лимфотропной терапии, а также возможность создания высокой концентрации антибиотиков в отделах

лимфатической системы, предоставляет стоматологу-хирургу и челюстно-лицевому хирургу уникальные возможности при лечении детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области [316].

Для увеличения эффективности АБТ разработано много вариантов подведения антибиотиков непосредственно к очагу воспаления. Так, при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний предложено края и дно раны обрабатывать эритроцитарными фармакоцитами, содержащими сильный антибиотик цефалоспоринового ряда [317].

Введение в бедренную артерию аутоэритроцитов, экстракорпорально насыщенных клиндамицином, сопровождается депонированием данных клеток в тканях конечности и создает в них более высокую и длительно сохраняющуюся концентрацию лекарственного средства, по сравнению с внутривенным и внутриартериальным его введением [318].

Стратегии АБТ подвергаются существенному пересмотру в связи с активным исследованием микробных биопленок, как формы существования возбудителей инфекционных заболеваний, значительно отличающихся от планктонных форм микроорганизмов [319]. Одним из наиболее значимых для практической медицины отличий является повышенная устойчивость к факторам внешней среды, в том числе антибиотикорезистентность [320]. Выявлено, что чувствительность к антибиотикам планктонных форм микроорганизмов в 10-1000 раз выше, чем у микроорганизмов в составе биопленки [321].

Механизмы резистентности к антибиотикам бактерий в биопленках включают естественные и приобретенные факторы. Естественные механизмы осуществляются путем снижения диффузии антибиотиков через матрикс биопленки, за счет уменьшения поступления питательных веществ и кислорода, что сопровождается изменением метаболической активности и формированием клеток-персистеров. Индуцированные факторы устойчивости активируются антибиотиком, при этом внешний слой бактерий под воздействием достаточных концентраций лекарственного средства и ограниченного времени для адаптации быстро погибает. Вокруг бактерий, находящихся в нижних слоях биопленки, концентрация антибиотика значительно ниже, что индуцирует экспрессию специфических генов [115].

Многочисленные современные исследования направлены на преодоление устойчивости бактерий в составе биопленки к антимикробным препаратам путем разрушения структуры биопленки и уничтожения клеток-персистеров [322].

In vitro комбинации рифампицина с ванкомицином [323] или с левофлоксацином [324] оказались эффективными по отношению к бактериям в составе биопленки. Высокие дозы даптомицина, но не ванкомицина, в сочетании с рифампицином хорошо зарекомендовали себя в лечении инфекций, вызванных биопленками *S. aureus* [325].

Подтверждена возможность использования макролидов в сочетании с другими антибиотиками для подавления микробных биопленок, например, тобрамицина с кларитромицином [326].

Представленные факты позволяют заключить, что АБТ одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи, являясь неотъемлемой частью комплексного лечения инфекционной патологии, подвергается существенному пересмотру. Рост антибиотикорезистентности возбудителей способствует разработке новых антимикробных лекарственных средств, пересмотру существующих схем терапии, поиску эффективных методов в борьбе с инфекцией. Изменение взгляда на природу возбудителя, активное исследование бактериальных биопленок последовательно ведет и к изменению тактики АБТ инфекционно-воспалительных заболеваний указанной локализации, что на сегодняшний день представляет собой наименее проработанный раздел знаний по данному вопросу, а имеющаяся разрозненная информация, не имеет внедрения в практическое здравоохранения.

Иммуномодуляторы представляют собой лекарственные средства, которые восстанавливают функции иммунной системы в ее первоначальном состоянии. В настоящее время разработаны различные классификации иммуномодуляторов, основанные на происхождении средств и механизме действия, внедряются новые схемы лечения с использованием данных лекарственных средств, оказывающих действие на специфические и неспецифические факторы резистентности [327]. Иммуномодуляторы активно используются в составе комплексного лечения пациентов с ИВП и находят широкое применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

При комплексном лечении пациентов с вялотекущим воспалением показано применение иммуномодулирующих лекарственных средств, среди которых значительное место в последние годы занимает синтетический иммуномодулятор полиоксидоний. Выявлено, что использование данного препарата позволило нормализовать количественные иммунологические параметры и частично – функциональную активность клеток иммунной системы, что позволило сократить сроки купирования затяжного вялотекущего воспалительного процесса в челюстно-лицевой области [328]. Проведенное исследование указывает на высокую эффективность использования полиоксидония при включении его в комплексное лечение пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области, способствуя наиболее благоприятному и быстрому клиническому разрешению заболевания, сокращая тем самым период госпитализации при данной патологии [329].

Установлено, что локальное введение иммуномодуляторов – рекомбинантных цитокинов (препаратов беталейкин и ронколейкин) – в качестве терапии сопровождения, позволяет скорректировать дисбаланс профиля

флогогенных и противовоспалительных цитокинов, который был выявлен при стандартном протоколе проведения синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией [330].

О. Б. Чернышовым (2009) представлены результаты исследования клинической эффективности современного иммуномодулирующего лекарственного средства у пациентов с различными формами рожистого воспаления в остром периоде заболевания. С целью проведения иммунотерапии использовался пептидный иммуномодулятор бестим, который индуцирует дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов с преимущественной стимуляцией образования Т-хелперов 1 типа и подавлением Т-хелперов 2 типа. Эффективность иммунотерапии оценивали с 1-го по 10-й день лечения, на основании динамики местных воспалительных явлений и частоты развития осложнений рожистого воспаления. По результатам исследования в основной группе, по сравнению с контрольной, симптомы местного воспаления уменьшались быстрее (с 3-го дня терапии). Осложнений рожистого воспаления было в 2 раза меньше в основной группе, по сравнению с контролем [331].

Назначение лекарственного средства деринат пациентам с рожистым воспалением позволило купировать общеинтоксикационный синдром в более ранние сроки, в сравнении с традиционным лечением, сократить общие сроки лечения и уменьшить риск рецидивов. После проведения стандартной терапии у пациентов сохранялась супрессия Т-лимфоцитов и их субпопуляций, фагоцитарная активность была ниже, чем у здоровых лиц. В основной группе пациентов, после проведенного лечения зарегистрирована стимуляция Т- и В-звена иммунитета с повышением фагоцитарной активности [332]. Деринат продемонстрировал свою эффективность и при включении в схему лечения пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области. Применение данного иммуномодулятора способствовало нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также сокращению сроков очищения раны от некротических масс и ее последующей эпителизации [333].

Одним из эффективных и безопасных иммуномодуляторов, обладающих мультинаправленным действием на вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, является пидотимод. Основное иммунологическое воздействие указанного лекарственного средства связано со стимуляцией выработки γ -интерферона и секреторного IgA, нормализацией баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами, усилением хемотаксиса и фагоцитоза, увеличением пролиферации лимфоцитов [334].

Показано, что оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (трекрезан) обладает адаптогенной, иммуностимулирующей, энергостабилизирующей, репаративной, противовоспалительной, антиоксидантной и антитоксической активностью. Экспериментально доказано, что трекрезан усиливает действие других

иммуномодуляторов, что особенно ярко проявляется при воспалительных процессах [335].

Приведены результаты применения иммуномодулятора гепон в комплексной терапии хронического генерализованного периодонтита. Доказана эффективность в плане восстановления баланса цитокинового профиля в содержимом перидонтальных карманов. Местное применение лекарственного средства позволяет повысить качество лечения, сократить сроки предоперационной подготовки до 10 дней, оптимизировать сроки послеоперационной реабилитации пациентов и достичь стабильной ремиссии в 82% наблюдений при хроническом периодонтите легкой степени. У 77% пациентов с периодонтитом средней степени получить аналогичный результат получен через 6 месяцев [336].

На основании обследования пациентов с неосложненными переломами нижней челюсти, у которых для лечения использовали алюминиевые шины с бронзово-алюминиевой лигатурой при наличии у них декомпенсированной формы гальванизма, было установлено, что применение местной иммунотерапии препаратом лисобакт позволяет полностью нормализовать выявленное у этих пациентов в динамике лечения снижение местных факторов неспецифической резистентности организма [337].

В специальной литературе имеются данные о выраженном иммуномодулирующем действии лекарственного средства лейкоинтерферон на систему нейтрофильных гранулоцитов, а также на клеточный иммунитет. Упомянутые эффекты обеспечивали быстрый вывод пациентов из состояния вторичной иммунной недостаточности [338].

Авторами выполнен анализ использования в стоматологической практике иммуномодулятора имудон. Показано, что данное лекарственное средство стимулирует лимфоциты, фагоциты, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, число лейкоцитов и подавляет микроорганизмы, опосредованно влияя на иммунокомпетентные клетки [339].

Л. С. Латышина (2003) указывает на нормализацию показателей Т- и В-лимфоцитов периферической крови, восстановление уровня содержания IgA и ИЛ-8 при локальной иммунокоррекции с использованием лекарственных средств глутоксим и беталейкин. По данным автора лекарственное средство тамерит способствует купированию патологического процесса на ранних стадиях заболевания путем воздействия на функционально-метаболическую активность макрофагов нейтрофильных гранулоцитов, оказывая также противовоспалительный и антиоксидантный эффект [340]. Препарат за счет улучшения циркуляции крови в тканях устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая тем самым их от повреждения; восстанавливает в условиях повышенной нагрузки равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде и тем самым способствует быстрому

восстановлению энергетических резервов организма и увеличению толерантности к физической нагрузке [341].

Активация белкового синтеза с помощью определенных аминокислот и предшественника АТФ обладает иммуномодулирующим воздействием. Одним из таких средств является лейаргунал, разработанный в результате совместной научно-исследовательской работы кафедры фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ), Фармакологического центра научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) БГМУ и Медицинского радиологического научного центра Российской академии медицинских наук (РАМН). Лейаргунал был включен в фармакологическую группу – иммуномодуляторы, адаптогены, и является комбинацией аминокислот L-лейцина, L-аргинина и пуринового основания инозина. На экспериментальных моделях была показана возможность стимулирования гуморального и клеточного иммунитета при систематическом введении данного лекарственного средства. В условиях иммунодефицита, вызванного стрессом, лейаргунал ослаблял депрессию иммунореактивности. В широком диапазоне доз и концентраций он способен стимулировать фагоцитоз бактерий [342].

У пациентов с бронхолегочной патологией, принимавших лейаргунал, было констатировано увеличение длительности ремиссии и уменьшение числа рецидивов. Под влиянием лейаргунала снижалась экспрессия активационных маркеров CD38⁺ и CD71⁺; уменьшалось число циркулирующих CD34⁺-клеток; снижался уровень ИФ- γ и ИЛ-6, повышался ИЛ-4, снижалось количество CD13⁺-лимфоцитов и CD14⁺-лейкоцитов. Уровень ИЛ-1 β во время приема препарата возрастал, а затем (через два месяца) понижался. На фоне приема препарата у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких увеличивалось число циркулирующих CD 34⁺. Полученные данные указывают на клинко-иммунологическую эффективность иммунокорректирующей терапии лекарственным средством лейаргунал у пациентов с хронической бронхолегочной патологией.

Рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым проспективным исследованием констатировано влияние иммуномодулятора лейаргунал на глубину периодонтальных карманов, микробный состав их содержимого и уровень цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости пациента с хроническим периодонтитом. Забор биоматериала проводили стерильными бумажными штифтами из наиболее глубокого периодонтального кармана в каждом секстанте. Уровень содержания ИЛ-1 β в ротовой жидкости определена методом твердофазного иммуноферментного анализа. После окончания иммунотерапии лейаргуналом у пациентов было выявлено статистически значимое уменьшение частоты выделения облигатно-анаэробных микроорганизмов, уровня ИЛ-1 β в ротовой жидкости. Учитывая улучшение клинических показателей пациентов с

периодонтитом, получавших в составе комплексного лечения лейаргунал, модулирующее действие данного препарата на фенотипические характеристики лейкоцитов и лимфоцитов, было рекомендовано его включение в состав комплексной терапии воспалительных заболеваний периодонта [343, 344].

Для повышения эффективности местной терапии гнойных ран челюстно-лицевой области и шеи исследователями внедряются новые лекарственные средства и системы дренирования.

В настоящее время не утрачен интерес к использованию различных физических факторов в лечении ИВП, что особенно актуально в условиях возрастающей устойчивости микроорганизмов к химиопрепаратам, одной из причин которой может быть формирование возбудителями биопленки.

Фотодинамическая терапия при ее использовании в лечении гнойных ран способствует их очищению, образованию грануляционной ткани и эпителизации. Применение плазменного потока в физиотерапевтическом режиме с целью дополнительного антибактериального действия для заживления ран позволяет оптимизировать процесс репарации [345]. Низкочастотная ультразвуковая кавитация оказывает бактерицидное и бактериостатическое действия, усиливает проникновение антибактериальных лекарственных средств за счет диффузии в глубокие слои раны. При озвучивании ее полости возникают акустические потоки и диффузия, которые способствуют проникновению лекарственных веществ в ткани, отторжению некротических масс, вызывают выраженный бактерицидный эффект, улучшают микроциркуляцию и, следовательно, благоприятно влияют на регенеративные процессы [346]. По данным специальной литературы, при использовании однократной криохирургической обработки гнойной раны мягких тканей можно достичь достоверного снижения количества жизнеспособных возбудителей инфекции [347]. Дилятационные устройства из сплавов никелид-титана улучшают доступ к ране за счет широкого разобщения ее краев, что приводит к улучшению аэрации, а также сокращению сроков очищения. Заживление ран происходит в среднем на 3-5 дней раньше по сравнению со стандартными методами дренирования [348].

С целью оптимизации условий для дренирования инфекционно-воспалительных очагов челюстно-лицевой области и шеи, и их очищения предложен новый тип активных дренажей, изготавливаемый из материала капиллярно-пористой структуры. Применение вакуум-абсорбции способствует заметному очищению ран, уменьшению их площади и глубины, формированию грануляций и созданию оптимальных условий для краевой эпителизации [349].

Известно, что вакуум-терапия способствует улучшению течения всех стадий раневого процесса: уменьшает локальный отек, как результат – обеспечивает усиление местного кровообращения, снижает уровень микробной обсемененности раны, вызывает деформацию ее ложа и уменьшение раневой полости, приводя к

оптимизации процессов заживления. Также вакуум-терапия уменьшает выраженность раневой экссудации, способствуя поддержанию влажной раневой среды, необходимой для нормального заживления раны. Все эти эффекты в комплексе обеспечивают увеличение интенсивности клеточной пролиферации, усиливают синтез в ране основного вещества соединительной ткани и протеинов [350]. Цитологическое исследование динамики заживления гнойных ран челюстно-лицевой области свидетельствует о том, что раневой процесс носит отчетливо выраженный фазный характер. Результаты указывают на активность защитной реакции организма в борьбе с инфекцией при одонтогенных флегмонах на фоне применения вакуум-терапии и стандартной терапии. Однако появление нейтрофилов с массовыми дегенеративными изменениями клеток указывают на активизацию вирулентной микрофлоры, медленнее подвергающейся уничтожению в результате применения стандартных методов лечения. Время наступления различных фаз воспалительного процесса в результате применения вакуум-терапии также отличается от таковых при применении стандартного метода лечения. Так, уже с 3-х суток после начала применения вакуум-терапии отмечается макрофагальная реакция в мазках-отпечатках с раневой поверхности, что указывает на эффективность лечения. В этот же период начинается интенсификация регенеративных процессов в ране, а при стандартной терапии – только к 5-7-м суткам с момента начала лечения [351].

В результате использования компьютерного мониторинга определены характеристики гнойной раны при включении в комплексное лечение вакуумной терапии: размеры раны, абсолютные и относительные величины некроза, грануляций и эпителизации. Отмечено достоверное уменьшение объема некротических тканей в ране по сравнению с контрольной группой на 10 и 15 сутки лечения и начало роста грануляций на 5 сутки лечения. Улучшается индекс микроциркуляции у пациентов после воздействия системы отрицательного давления [352].

В исследованиях *in vitro* доказано, что отрицательное давление оптимизирует миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов, ангионеогенез [353]. Отмечено, что выработка эндотелиоцитов мигрирующего и пролиферативного типа выше при использовании режима прерывистого отрицательного давления. Отрицательное давление не оказывает никакого влияния на функции кожных фибробластов [354]. В экспериментальных работах продемонстрировано, что вакуум-терапия обеспечивает оптимальные условия для регенерации тканей, а это, в свою очередь, приводит к более раннему формированию грануляций в ране. При исследовании различных режимов воздействия отрицательного давления на рану доказано, что чередование циклов покоя и вакуумирования улучшает эластичность тканей, что способствует выработке факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF-2) [355].

За счет удаления избытка раневого экссудата уменьшается микробное обсеменение ран [356]. Показано, что после традиционного ведения послеоперационной раны аэробные микроорганизмы отсутствовали в 20% материалов, а анаэробные – в 9%. После ведения послеоперационной раны с использованием вакуум-терапии аэробные микроорганизмы отсутствовали в 33% материалов, а анаэробные – в 61% [351].

Таким образом, несмотря на очевидную перспективу и положительный эффект лечения ран методом вакуум-терапии, многие вопросы еще остаются открытыми и требуют дополнительного исследования.

РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ. ПРИНЦИПЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Одним из путей повышения качества оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями является использование в составе терапевтических схем рефлексотерапии (РТ). В основе механизма действия рефлексотерапии лежит формирование дифференцированных афферентных потоков от рецепторов различных модальностей, расположенных в кожной проекции акупунктурных точек. Указанные афферентные потоки изменяют функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы, что приводит к изменению сенсорных порогов, возбудимости, психоэмоциональной и вегетативной реактивности, моторики мускулатуры, тонуса сосудов, иммунологического статуса, трофики тканей. На современном этапе определены нейрофизиологические механизмы электростимуляционной аналгезии, в основе которой лежит активация эндогенных механизмов контроля боли [357, 358, 359]. Предполагается, что обезболивание наступает вследствие пресинаптического торможения первичных ноцицептивных афферентов на уровне задних рогов спинного мозга (механизм «воротного контроля»), а также постсинаптического торможения релейных ноцицептивных нейронов на уровне супрасегментарных отделов антиноцицептивной системы (центральная аналгезия). В возникновении рефлекторной аналгезии ведущее значение принадлежит участию основных нейромедиаторных подсистем мозга – опиатергической, серотонинергической и адренергической [360, 361].

Рефлексотерапия способствует увеличению содержания гистамина в акупунктурных точках (АТ) – локальном пункте кожного покрова, являющимся местом запуска каскада ответных реакций организма. Доказано, что в результате рефлексотерапевтических воздействий изменяются функциональные связи между нейромедиаторами в самих цитоструктурах, а также между ними и между структурами различных органов [362]. Важная роль отводится соединительной ткани, которая, поглощая нейротрансмитеры, выполняет функцию специфической сигнальной системы. Аморфное вещество при этом функционирует как транслятор информации. Нейроаминное звено механизма рефлексотерапии соединяет иммунную, нервную и эндокринную системы, слаженная работа которых поддерживает гомеостаз и жизнедеятельность организма [363]. Полученные данные подтверждают гипотезу нейрогормональных механизмов РТ, обеспечивающих сочетанный контроль боли и иммунитета, и участие ее в стимуляции секреции ряда нейротрансмиттеров, включая гистамин [364, 365].

Рефлексотерапия способствует высвобождению эндорфинов в спинномозговую жидкость, селективно индуцирует высвобождение энкефалинов и динарфинов у экспериментальных животных и у людей. Очевидно, что положительное влияние данного метода на настроение, поведение, обучение и память опосредовано именно этим влиянием [366].

Установлен нейропротективный эффект РТ: повышение содержания допамина в коре головного мозга и гиппокампе способствует снижению объема церебральной атрофии. Увеличение содержания соматостатина и аргининового вазопрессина способствует улучшению мнестических способностей у крыс. При моделировании острой ишемии мозга у того же экспериментального объекта, рефлексотерапия ингибирует усиленную выработку фибриллярного белка в астроглии ишемизированной мозговой ткани; улучшает нейропластичность в зоне пенумбры за счет регуляции экспрессии белка эфрина-А5 и укрепления цитоскелета отростков нейронов, санирует спинномозговой ликвор, что в комплексе опосредовано способствует уменьшению размеров ишемического очага, [366]. Сочетанное воздействие на точки заднесрединного канала тела человека улучшает память, восприятие, ориентацию, быстроту реакции, работу сфинктеров, улучшает сон. Проведение лингвистических занятий в сочетании с иглоукалыванием достоверно эффективнее улучшает речевую функцию и качество жизни пациентов после сосудистой катастрофы, по сравнению с изолированным использованием логопедических занятий. Эти данные подтверждают целесообразность использования РТ для восстановления двигательных и чувствительных функций, когнитивной реабилитации пациентов после инсульта. Рефлексотерапия способна изменять состав нейромедиаторов головного мозга, посредством увеличения уровня активности ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в гиппокампе и снижения оксидативного стресса. Нейропротективный эффект РТ заключается также в снижении высвобождения оксида азота (NO) и модулировании активности фермента NO-синтазы, влияя таким образом на продукцию и элиминацию свободных радикалов [367].

Кожа в проекции АТ отличается от участков, находящихся рядом как по биофизическим, так и по ряду морфологических параметров. Информация с точек передается на корреспондирующие с ней части сомато-висцеральной системы. В клинической практике используются как диагностические, так и лечебные свойства АТ. Многие точки акупунктуры обладают иммуномодулирующим эффектом. При воздействии методами иглорефлексотерапии (ИРТ) изменяется уровень иммуноглобулинов, активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, показатели лейкоформулы [368]. Поскольку именно АТ является местом запуска саногенетических процессов в организме при иглоукалывании, представляет большой интерес исследование клеточного состава кожи в участках проекции на нее точек акупунктуры. Содержание Т-хелперов, Т-супрессоров, макрофагов,

пролиферирующих клеток определяли с использованием моноклональных антител к дифференцированным антигенам CD4+, CD68+, CD 45R+, PCNA. Были выявлены отличия между участками кожи в различных АТ, и в контрольных зонах, взятых вблизи исследуемых точек. Число иммунопозитивных клеток во всех образцах кожи в проекции точек IG19 и TR17 преобладало над числом клеток, находящихся в контрольной зоне точек TR17 и IG19. Корреляционный анализ показал, что в точке акупунктуры IG19 выявлены сильные положительные корреляционные связи между Т-хелперами и клетками в стадии пролиферации в сосочковом слое дермы и возле сальных желез, а также между макрофагами и клетками в стадии пролиферации около волосяных фолликулов [365].

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства эффективности использования ИРТ при различной патологии. Как известно, рефлексотерапия активно воздействует на лимбическую систему, чем объясняется ее способность регулировать эмоциональные реакции и гормональные сдвиги [369]. Доказано, что применение иглоукалывания и транскраниальной электростимуляции в лечении астеноневротических нарушений у женщин с синдромом поликистоза яичников физиологически оправдано и расширяет арсенал лечебных средств для купирования проявлений психической дезадаптации пациенток [370].

Курс ИРТ оказывает благоприятное действие на клинические и объективные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональное состояние пищевода, нейрогуморальную регуляцию нижнего пищеводного сфинктера, способствует снижению кислотообразующей функции желудка [371].

Иглоукалывание следует рассматривать как альтернативу заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе. При практически одинаковых исходных характеристиках в группе лиц, которым применяли указанное лечебное воздействие, была отмечена существенно более выраженная положительная клиническая динамика. Средний уровень тиреотропного гормона (ТТГ) при использовании ИРТ снижался с 8,9 до 4,2 мЕ/л, а через месяц после окончания лечения – до 2,3 мЕ/л. В группе сравнения уровень ТТГ за месяц снизился до 2,0 мЕ/л, но увеличился до исходных значений через месяц после завершения курса лечения. Иглоукалывание достоверно повышало качество жизни пациентов, при том, что стандартная заместительная терапия с использованием левотироксина на него не влияла [372, 373].

Результаты исследования демонстрируют, что метод ИРТ можно не только использовать как изолированно, так и в составе комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с заболеваниями мочевого пузыря, но и улучшить психоэмоциональное состояние пациентов [374].

Доказана эффективность иглоукалывания в комплексном консервативном лечении пациентов с экссудативным средним отитом. Установлено, что ИРТ

способствует снижению уровня дискомфорта, улучшению вентиляционной функции слуховой трубы в более короткие сроки по сравнению с традиционной фармакотерапией [375].

В результате исследований было выявлено, что применение транскожной электронеуростимуляции и иглорефлексотерапии в сочетании с традиционной фармакотерапией оказывает более выраженный анальгезирующий эффект при лечении нейропатического болевого синдрома у пациентов с сахарным диабетом [376].

Рефлексотерапию следует рассматривать как один из перспективных методов коррекции функционального состояния нервной и иммунной систем, которая оказывает иммуномодулирующее, десенсибилизирующее, обезболивающее действие, нормализует тонус вегетативной нервной системы. Влияя на вегетативную регуляцию, ИРТ не только способствует поддержанию гомеостаза, но и стимулирует различные формы адаптивной деятельности организма. Ее можно рассматривать как одно из наиболее перспективных средств профилактики развития иммунодепрессивного состояния [368]. Иглоукалывание оказывает комбинированное влияние на структуры тимусной долики и селезенки, затрагивая не только гуморальный, но и клеточный иммунитет и стимулируя взаимодействие аминоксодержащих структур этих двух органов иммуногенеза [377]. Рефлексотерапия является неизменным компонентом антиэйджинговых программ [378].

На сегодня ИРТ широко используется и в стоматологической практике. При лечении хронического верхушечного периодонтита и его обострений она оказывает более стойкий эффект, не вызывает осложнений в отличие от лекарственной терапии и общепринятых физиотерапевтических методов лечения [379].

Рефлексотерапия, проводимая пациентам с травматическим повреждением лицевого нерва с первых суток после травмы, в составе комплексного лечения и реабилитации дает наилучшие функциональные и эстетические результаты и позволяет снизить частоту осложнений на 31,3%. Использование ее у лиц с травматическим повреждением нижнеальвеолярного нерва повышает эффективность лечебных мероприятий, с позитивной динамикой клинско-функциональных и иммунологических показателей на 14 сутки, а именно, обеспечивает в 3 раза чаще, по сравнению со стандартным лечением, нормализацию показателей электромиографии, что способствует уменьшению числа осложнений, сокращению общих сроков лечения [380].

Выявленное в эксперименте снижение активности хронического воспалительного процесса с явным преобладанием продуктивной тканевой реакции и значительным снижением экссудативного компонента, уменьшением степени его выраженности и продолжительности, преобладанием процессов

организации и репарации, позволяет достичь стойкой ремиссии, и, следовательно, сделать заключение о позитивном лечебном воздействии динамической электронейростимуляции в кожной проекции АТ на течение хронического синусита верхнечелюстной пазухи [381].

В последние годы вопросы лечения инфекционно-воспалительных осложнений острой одонтогенной инфекции занимают одно из ведущих мест в современной челюстно-лицевой хирургии, число пациентов с указанной патологией в структуре хирургической стоматологической заболеваемости и временной утраты трудоспособности составляет 50-60%. Рефлексотерапия в комплексе их лечения способствует выравниванию показателей гомеостаза, позволяет восстановить утраченные функции органов и тканей, что приводит к сокращению сроков госпитализации на 1,7 дня [382]. Известно, что РТ хорошо зарекомендовала себя при лечении как острых [38, 383, 384, 385], так и хронических [381, 386] ИВП челюстно-лицевой-области и шеи. Известен ряд публикаций, в которых приводится описание механизма реализации лечебного воздействия рефлексотерапии при хирургической патологии челюстно-лицевой области [380, 382], в том числе и при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях [44].

Таким образом, включение рефлексотерапии в комплексное лечение пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств, обусловлено иммуномодулирующим, десенсибилизирующим, обезболивающим действием. Влияя на вегетативную регуляцию, она способствует поддержанию гомеостаза, стимулирует различные формы адаптивных реакций организма, что может привести к сокращению сроков лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи и повышению эффективности оказания помощи пациентам данной категории.

Представленная информация убеждает в том, что для лечения ИВП челюстно-лицевой области и шеи предложены различные методы, имеющие свои преимущества и недостатки. При этом на текущий момент актуален поиск эффективных и безопасных вариантов воздействия на патологический очаг, способных подавить возбудителя в ране и создать оптимальные условия для течения процессов заживления, что имеет особенное значение в условиях нарастающей антибиотикорезистентности возбудителей и снижения защитных сил организма.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ И ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Диадинамическая электронейростимуляция (ДиаДЭНС или ДЭНС) представляет один из видов электрорефлексотерапии. Она обладает широким спектром эффектов и способна оказывать позитивное воздействие на все системы организма, что делает ее широко используемой в комплексном лечении большого числа заболеваний и сочетанной патологии [372].

К числу несомненных достоинств динамической электронейростимуляции относят следующие.

Во-первых, данный способ неинвазивен, что делает его приоритетным в существующей на современном этапе эпидемиологической обстановке в свете распространения таких инфекций, передаваемых со следами крови, как ВИЧ, гепатит и т. д.

Во-вторых, ДЭНС имеет достаточно мало противопоказаний к применению (мерцательная аритмия; артериальная гипертензия; доброкачественные и злокачественные новообразования; беременность; острые инфекционные лихорадочные заболевания невыясненной этиологии; болевые синдромы невыясненной этиологии; инфаркт миокарда; состояние острого психического возбуждения; состояние опьянения (алкогольного или наркотического); эпилептический статус и другие психические расстройства; индивидуальная непереносимость) [382]. У данного способа воздействия на АТ практически отсутствуют побочные эффекты, исключается интоксикация, ничтожно мала вероятность каких-либо аллергических реакций, практически невозможна передозировка воздействия [388].

В-третьих, ДЭНС подходит для применения в любом возрасте, что достаточно важно, при учете нарастающей доли пациентов, принадлежащих к старшим возрастным группам, соматический статус которых отягощен значительным числом заболеваний [389, 390].

В-четвертых, благодаря наличию обратной связи импульс ДЭНС способен менять свои характеристики в зависимости от индивидуальных особенностей и реакции пациента. Это препятствует снижению чувствительности последнего к лечебному воздействию и обеспечивает сохранение высокой эффективности способа, даже при весьма длительных периодах применения.

Пациентам с ИВП челюстно-лицевой области и шеи после проведения первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительных очагов ДЭНС рекомендуется применять стабильным вариантом воздействия (сохраняющим неподвижность электродов в выбранном пункте в течение всего периода воздействия) в кожной проекции АТ.

В-пятых, ДЭНС обладает тренирующим общим оздоровительным воздействием. Это позволяет применять данный способ не только с лечебной, но и с превентивной целью, что в полной мере соответствует основному направлению медицины – профилактике.

В-шестых, проведение процедур ДЭНС не требует специальных условий, лечебное воздействие может проводиться в больничных палатах, в том числе и в палатах отделения интенсивной терапии и реанимации, где находятся пациенты после проведения первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительных очагов.

Как описано в руководстве С. Ю. Рявкина и соавт. (2011), режим аппаратов ДЭНС «Терапия» позволяет оказывать лечебное воздействие на кожную проекцию АТ как встроенным, так и выносным (точечным электродом) [388].

К частотам, которые могут быть рекомендованы для использования у пациентов ИВП челюстно-лицевой области и шеи и их тяжелыми осложнениями после проведения первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительных очагов относятся следующие.

Высокие частоты 140, 77, 60 Гц. В данном диапазоне частот лечебный эффект реализуется с участием сегментарных механизмов. При этом время необходимое для наступления эффекта может варьировать в широких пределах: от 3–5 минут до 20–30 минут и более. Частота 140 Гц рекомендуется к использованию при выраженном болевом синдроме. Частоты 77 и 60 Гц являются универсальными, широко используемыми при выраженных местных жалобах пациентов, а также с целью коррекции нарушений в функционировании внутренних органов и их систем при формировании ПОН и при ее констатации. Рекомендуются для обезболивания, улучшения местного и регионарного кровотока, для лечения воспалительных процессов, как в острой фазе, так и в течение восстановительного периода.

Низкие частоты 20, 10 Гц. Лечебные эффекты указанных частот в первую очередь связаны с активацией опиоидэргических структур головного мозга. Характерной особенностью действия частот 20 и 10 Гц является развитие стойкой системной реакции, которая является общерегуляторной (гармонизирующей). Данные частоты позволяют использовать их при лечении широкого круга заболеваний, как в остром периоде, так и в течение восстановительного периода.

Инфранизкие частоты 9,9...1,0 Гц. Характерной особенностью этих частот является их универсальность. На современном этапе имеются данные о том, что организм пациента способен отвечать на воздействие частот определенного диапазона избирательной активацией отдельных нервных или органных структур с последующим формированием специфических физиологических эффектов. Так частоты 0,4–4,0 Гц рекомендуются для направленного влияния с целью коррекции на лимфоидную и соединительную ткань. Диапазон частот 4,0–7,0 Гц используется

для направленного влияния на структуры вегетативной нервной системы. Диапазон 7,0–10,0 Гц – для коррекции функционирования паренхиматозных органов.

Применение режима «Терапия» с модуляцией у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи и их тяжелыми осложнениями после проведения ПХО инфекционно-воспалительных очагов осуществляется следующим образом.

Модулированный режим «7710» представляющий собой чередование потоков импульсов с частотой 10 и 77 Гц, подающихся в определенной последовательности и обладающих релаксирующим – расслабляющим эффектом. Данный режим рекомендуется использовать у лиц с артериальной гипертензией, синдромом вегетативной дистонии по гипертоническому типу.

Модулированный режим «77АМ». При данном режиме потоки импульсов с частотой 77 Гц модулируются по амплитуде. Его использование обеспечивает получение тонизирующих эффектов. Этот режим рекомендуется к применению при наличии признаков гипотонических или атонических состояний внутренних органов и их систем [388].

Представленный материал мотивирует к использованию ДЭНС как одного из видов электрорефлексотерапии в составе комплексного послеоперационного лечения у лиц с ИВП челюстно-лицевой области и шеи и содержит конкретные практические рекомендации по применению частот лечебного воздействия в зависимости от предъявляемых жалоб, превалирующих симптомокомплексов и наличия сопутствующей соматической патологии у данной категории пациентов.

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

После выполнения первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага при отсутствии противопоказаний [391] пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи назначали курс аппаратной чрезкожной электронейростимуляции – электрорефлексотерапии (ЭРТ) [388]. Воздействие осуществляли на корпоральные и акурикулярные АТ следующих каналов тела человека: легких (Р), толстой кишки (GI), желудка (Е), сердца (С), тонкой кишки (IG), почек (R), перикарда (МС), трех обогревателей (TR), желчного пузыря (VB). Для воздействия на перечисленных каналах были определены следующие корпоральные АТ. Широкого спектра действия: Р7, GI4, GI11, Е36, TR5, МС6, VB20. Использовались также другие корпоральные АТ: Р6, Р9, Р11, GI1, GI6, GI10, Е41, Е44, Е45, С3, С7, С9, IG1, R1, R3, МС4, МС8, МС9, TR1, TR9, VB34, VB38, VB44.

Определение акупунктурных точек осуществляли в соответствии общепринятыми методами с учетом анатомо-топографических ориентиров и с использованием пропорциональных отрезков (ПО). Приводим расположение АТ:

Р5 локализуется в центре складки локтевого сгиба у лучевого края сухожилия двуглавой мышцы плеча.

Р6 локализуется на ладонной поверхности предплечья выше лучезапястной складки на 7 ПО; у внутреннего края плечелучевой мышцы, на линии, соединяющей точки Р5 и Р9.

Р7 локализуется на лучевой стороне предплечья чуть выше шиловидного отростка, где пальпируется углубление, выше лучезапястной складки на 1,5 ПО.

Р9 локализуется у лучевого конца проксимальной лучезапястной складки, где пальпируется углубление и определяется пульсация лучевой артерии, чуть ниже шиловидного отростка лучевой кости.

Р11 локализуется на пересечении перпендикулярных прямых, восстановленных через лучевой край ногтевого ложа I пальца и основание ногтевого ложа.

GI1 локализуется на пересечении перпендикулярных прямых, восстановленных через лучевой край ногтевого ложа II пальца и основание ногтевого ложа.

GI4 локализуется в первом межпальцевом промежутке, на уровне вершины кожной складки при приведенном I пальце, в точке наибольшего возвышения первой межкостной мышцы.

GI6 локализуется на тыльной поверхности предплечья с лучевой стороны, на 3 ПО выше анатомической табакерки, где пальпируется небольшое углубление.

GI10 локализуется на тыльной поверхности предплечья с лучевой стороны, ниже точки *GI11* на ПО, у заднего края длинного лучевого разгибателя и переднего края короткого лучевого разгибателя кисти.

GI11 локализуется у наружного края локтевого сгиба (на середине расстояния между локтевой складкой и наружным мыщелком при согнутом локтевом суставе), то есть в самой крайней точке складки локтевого сгиба (рисунок 2).

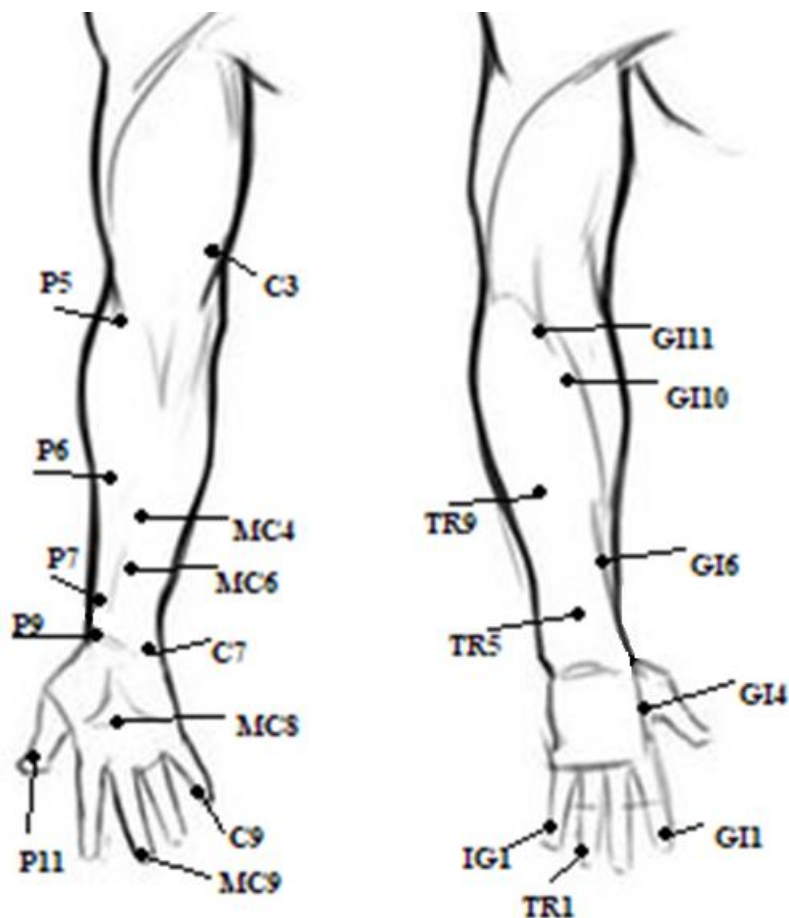


Рисунок 2 – Схема расположения АТ на «ручных» каналах тела.

E36 локализуется ниже верхнего края латерального мыщелка большеберцовой кости на 3 ПО, у переднего края большеберцовой мышцы.

E41 локализуется на тыльном сгибе стопы, на 1,5 ПО кзади от самого возвышенного участка тыла стопы, где пальпируется углубление, на одной линии со II пальцем.

E44 локализуется кпереди от II и III плюснефаланговых суставов.

E45 локализуется на пересечении перпендикулярных прямых, восстановленных через основание ногтевого ложа II пальца стопы и через наружный край ногтевого ложа (рисунок 3).

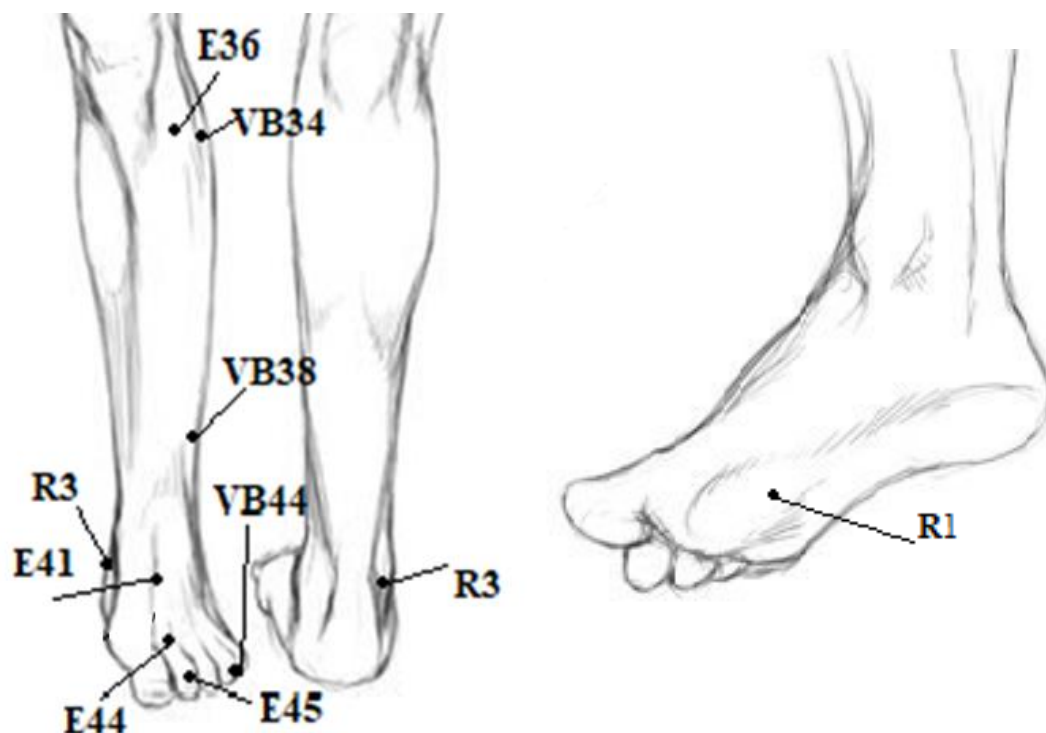


Рисунок 3 – Схема расположения АТ на «ножных» каналах тела.

C3 локализуется на складке локтевого сгиба, в середине расстояния между внутренним концом складки и внутренним надмыщелком плечевой кости.

C7 локализуется у локтевого края лучезапястной складки, рядом с лучевой стороной сухожилия мышцы локтевого сгибателя кисти.

C9 локализуется у лучевого края ногтевого ложа V пальца, выше от угла ногтя на 0,3 см.

IG1 локализуется на пересечении перпендикулярных прямых, восстановленных через основание ногтевого ложа V пальца и через локтевой край ногтевого ложа (рисунок 2).

R1 локализуется в центре подошвы, в ямке между II и III плюсневыми костями на уровне $\frac{2}{5}$ расстояния от конца II пальца до заднего конца пятки.

R3 локализуется во впадине выше пяточной кости, между медиальной лодыжкой и ахилловым сухожилием (рисунок 3).

MC4 локализуется выше проксимальной лучезапястной складки на 5 ПО, между сухожилиями длинной ладонной мышцы и лучевого сгибателя запястья.

MC6 локализуется выше проксимальной лучезапястной складки на 2 ПО, между сухожилиями длинной ладонной мышцы и лучевого сгибателя запястья.

MC8 локализуется на середине ладони между III и IV пястными костями.

MC9 локализуется на конце (в середине) ногтевой фаланги III пальца, отступив от ногтя 0,3 см.

TR1 локализуется на пересечении двух перпендикулярных прямых,

восстановленных через основание ногтевого ложа IV пальца и через локтевой край ногтевого ложа.

TR5 локализуется на тыльной поверхности предплечья, выше проксимальной лучезапястной складки сустава на 2 ПО, у лучевого края общего разгибателя пальцев.

TR9 локализуется на тыльной поверхности предплечья, ниже локтевого отростка на 5 ПО, в углублении между локтевой и лучевой костями, выше тыльной складки лучезапястного сустава на 7,5 ПО (рисунок 2).

VB20 локализуется под затылочной костью выше задней границы роста волос на 1 ПО, в ямке у наружного края трапецевидной мышцы, где пальпируется углубление (рисунок 4).

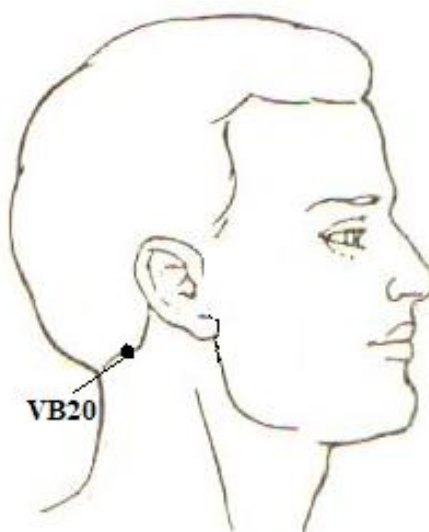


Рисунок 4 – Схема расположения акупунктурной точки VB20.

VB34 локализуется во впадине у переднего края головки малоберцовой кости, ниже нижнего края коленной чашечки на 2 ПО.

VB38 локализуется выше центра латеральной лодыжки на 4 ПО и кпереди на 1 см, у переднего края малоберцовой кости.

VB44 локализуется на пересечении перпендикулярных прямых, восстановленных через основание ногтевого ложа IV пальца стопы и наружный край ногтевого ложа (рисунок 3).

Аурикулярные (точки соответствия органам и их системам по уху): AP5, AP6, AP95, AP97, AP100, AP101.

AP5 локализуется в центре III-го квадранта мочки уха.

AP6 локализуется в III-ем квадранте мочки уха.

AP95 локализуется в середине верхней части полости ушной раковины, под нижней ножкой противозавитка.

AP97 локализуется латерально в глубине верхней части полости ушной раковины, рядом с противозавитком.

AP100 локализуется в центре нижней части раковины, в самом вогнутом участке дна раковины.

AP101 – область двух точек *AP101* концентрически окружает область точки *AP100* (рисунок 5).

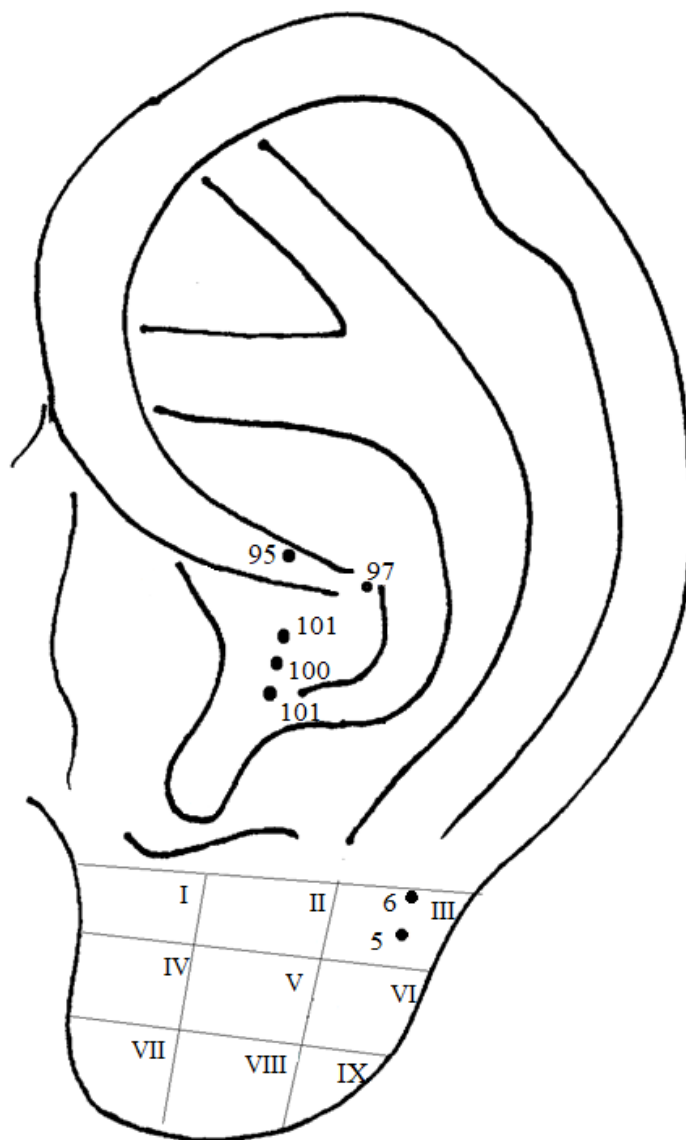


Рисунок 5 – Схема расположения аурикулярных точек, необходимых для реализации метода лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи с использованием электрорефлексотерапии.

Курс лечения включал 10 процедур, выполняемых ежедневно. ЭРТ начинали с корпоральных точек. Воздействовали на АТ, расположенные на каналах тела, наружный и внутренний ход которых проецируется в заинтересованную область.

На одну процедуру определяли 6 акупунктурных точек (4 – корпоральные, в том числе одну широкого спектра действия и 1-2 аурикулярные). Воздействие осуществляли последовательно, прикладывая выносной точечный электрод аппарата ДЭНС к кожной проекции симметричных АТ: вначале на точки, локализованные на стороне поражения, затем – на АТ противоположной стороны. Первыми использовали АТ широкого спектра действия, затем – другие корпоральные точки. Завершали процедуру воздействием на аурикулярные АТ.

Длительность воздействия на одну корпоральную АТ составляла 3 минуты, на аурикулярную АТ – 30 секунд. Суммарная продолжительность процедуры не превышала 30 минут.

Воздействие на кожную проекцию АТ осуществляли в режиме аппарата ДЭНС «Терапия», стабильным контактным методом, при переменном токе с биполярной гармонической затухающей по экспоненте формой импульса частотой 77 Гц.

Корпоральную АТ широкого спектра действия – VB20 и аурикулярные точки включали в ежедневный рецепт только после того, как послеоперационные раны очистились от некротических масс и было констатировано начало роста грануляций в ране. При проведении курса одни и те же АТ не использовали повторно в течение двух следующих подряд процедур [387].

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ФЛЕГМОНАМИ ПРИЛЕЖАЩИХ КЛЕТЧАТОЧНЫХ ПРОСТРАНСТВ

В доступной отечественной и зарубежной специальной литературе на текущий момент отсутствует стройная концепция описания механизма реализации лечебного воздействия электрорефлексотерапии при разлитых ИВП челюстно-лицевой области и шеи, базирующаяся на принципиально новых современных данных морфологии, микробиологии, иммунологии, биохимии, составляющих основу патогенеза исследуемых заболеваний, подкрепленных принципами доказательной медицины, отвечающих современному уровню знаний по проблеме и на перспективу.

В основе механизма действия рефлексотерапии лежит формирование дифференцированных афферентных потоков от рецепторов различных модальностей, расположенных в кожной проекции акупунктурных точек (АТ). Указанные афферентные потоки изменяют функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к изменению сенсорных порогов, возбудимости, психоэмоциональной и вегетативной реактивности, моторики мускулатуры, тонуса сосудов, иммунологического статуса, трофики тканей.

Согласно рефлекторной (структурно-функциональной) теории, воздействие оказываемое на кожную проекцию акупунктурной точки (АТ), инициирует ряд последовательных реакций, которые условно разделяют на местные, сегментарные и общие (системные). Каждая из этих реакций развивается при любом рефлексотерапевтическом воздействии на любую АТ [392, 393]. В то же время она должна планироваться и осуществляться в точном соответствии с фазами раневого процесса: экссудации и некроза, формирования и роста грануляционной ткани, эпителизации и формирования рубца после первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага [394].

При разлитых ИВП, непосредственно после выполнения хирургического вмешательства, когда раневой процесс соответствует фазе экссудации, применение электрорефлексотерапии начинают с дистальных АТ. Превалирующим является третий уровень ответной реакции организма на рефлексотерапевтическое воздействие. Он развивается вследствие поступления афферентных сигналов от периферических рецепторов в надсегментарные структуры ЦНС (лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, гипофиз, ассоциативные зоны коры), которые осуществляют интегративные функции, обеспечивая взаимодействие различных систем мозга (моторных, сенсорных, вегетативных) при организации

целостного адаптивного поведения, с вовлечением сложного комплекса нейрогуморальных, вегетативных и эмоциональных реакций [395].

После завершения очищения раны начинается активный рост грануляционной ткани. В рефлексотерапевтическое воздействие включаются АТ, расположенные в челюстно-лицевой области. В данный период основную роль берет на себя сегментарный уровень ответной реакции. Его обуславливают естественные сомато-висцеральные рефлексy, проявляющиеся изменениями функционального состояния органов и тканей – «мишеней», иннервируемых из того же сегмента спинного мозга, что и участок поверхностных тканей, соответствующий активной точке, подвергнувшейся воздействию. Большинство передаточных нейронов дорсальных рогов спинного мозга связаны с большим числом как соматических, так и висцеральных нервных волокон, и сигналы кожных ноцицепторов, поступившие в соответствующие сегменты, переключаются там на соматические и вегетативные эфферентные волокна, достигая внутренних органов, сосудов и мышц. На этом уровне может реализовываться эффект акупунктурной анальгезии, что позволяет быстрее купировать явления воспалительной контрактуры и способствует восстановлению функции [382]. Данный эффект основан на механизме взаимного подавления сигналов, поступающих по соматическим и висцеральным волокнам. При воздействии на АТ происходит конкуренция болевых (ноцицептивных) сигналов, поступающих по тонким миелинизированным и немиелинизированным волокнам, с неболевыми сигналами, поступающими по толстым миелиновым волокнам, за возможность возбудить общий передаточный нейрон [396].

На сегодня точно определены нейрофизиологические механизмы электростимуляционной анальгезии, в основе которой лежит активация эндогенных механизмов контроля боли [357, 359]. Предполагается, что обезболивание наступает вследствие пресинаптического торможения первичных ноцицептивных афферентов на уровне задних рогов спинного мозга (механизм «воротного контроля»), а также постсинаптического торможения релейных ноцицептивных нейронов на уровне супрасегментарных отделов антиноцицептивной системы (центральная анальгезия). В возникновении рефлекторной анальгезии ведущее значение принадлежит участию основных нейромедиаторных подсистем мозга – опиатергической, серотонинергической и адренергической [358, 360]. Это позволяет в значительной мере сократить применение анальгетических лекарственных средств на данном этапе.

Электрорефлексотерапия способствует высвобождению эндорфинов в спинномозговую жидкость, селективно индуцирует высвобождение энкефалинов и динарфинов у экспериментальных животных и у людей. Очевидно, что положительное влияние данного метода на настроение, поведение, обучение и память опосредовано именно этим влиянием [366].

С началом фазы эпителизации и формирования рубца рефлексотерапевтическое воздействие переносится в непосредственную близость к заинтересованным участкам челюстно-лицевой области и шеи. В указанный период превалирующим становится первый (местный или локальный) уровень ответной реакции организма. Электрорефлексотерапия позитивно влияет на микроциркуляцию тканей, способствуя улучшению микрореологических показателей, таких как деформируемость эритроцитов. Более интенсивный обмен веществ в зоне воспаления приводит к уменьшению отека, снижению концентрации медиаторов воспаления, что создает оптимальные условия для течения фазы эпителизации и формирования рубца [397]. Кожа в проекции АТ отличается от участков, находящихся рядом как по биофизическим, так и по ряду морфологических параметров. Информация с точек передается на корреспондирующую их часть сомато-висцеральной системы. Многие АТ обладают иммуномодулирующим эффектом, при воздействии методами акупунктуры изменяется уровень иммуноглобулинов, активность Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, макрофагов [368]. Данный механизм может реализовываться как на локальном, так и на системном уровне. В проведенных клинико-лабораторных исследованиях доказано, что РТ способствует нормализации показателей резистентности ротовой жидкости пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей. Локальное действие проявляется в снижении уровня цитокинов γ -ИФ, ИЛ-8, ФНО- α , активности миелопероксидазы в ротовой жидкости пациентов данной категории.

Электрорефлексотерапия является одним из оптимальных методов коррекции функционального состояния организма пациента с разлитым ИВП челюстно-лицевой области и шеи. Это обусловлено тем, что посредством многоуровневого и многофакторного ответа на раздражение кожной проекции АТ она оказывает иммуномодулирующее, десенсибилизирующее, обезболивающее действие, нормализует тонус вегетативной нервной системы. При этом электрорефлексотерапия не только способствует поддержанию гомеостаза, но и стимулирует различные формы адаптивной деятельности организма, ее можно рассматривать как перспективное средство профилактики развития иммунодепрессивного состояния [398, 399]. Электрорефлексотерапия оказывается способной обеспечить комбинированное влияние на структуры тимусной долики и селезенки, затрагивая не только гуморальный, но и клеточный иммунитет и стимулируя взаимодействие аминокислотосодержащих структур этих двух органов иммуногенеза [391]. Результаты наших собственных исследований показали, что РТ способствует нормализации уровней субпопуляций Т-лимфоцитов, снижению содержания в сыворотке крови иммунных комплексов, повышению фагоцитарного индекса.

Представленный механизм реализации лечебного действия электрорефлексотерапии у пациентов с разлитыми инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и шеи, разработанный на основании результатов собственных исследований и анализа специальной литературы, представляет собой основу для практического применения данного лечебного воздействия в реабилитации пациентов указанной категории.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В эксперимент были включены 38 кроликов породы Шиншилла мужского пола, массой 3000-3500 г. Животные находились на стандартном рационе питания в виварии НИЛ учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» и виварии НИЛ учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» со свободным доступом к пище и воде. Перед началом проведения исследования экспериментальных животных выдерживали в выделенном боксе в течение одной недели для адаптации к новым условиям и с целью прохождения карантина. Прежде, чем приступить к реализации исследования всех животных взвешивали, тщательно осматривали на наличие видимой патологии и признаков болезни. Особи с выявленной патологией выбраковывались, их в исследование не включали.

Все экспериментальные исследования проводили в полном соответствии с принципами биоэтики (GLP – надлежащая лабораторная практика), соответствовали рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes) и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125-2008 [400, 401].

Для оценки эффективности электрорефлексотерапевтического воздействия 38 животных были разделены на 3 серии: контрольная – с моделью флегмоны подчелюстной области (n=14); опытная 1 – с моделью флегмоны поднижнечелюстной области, в лечении которых была использована ЭРТ (n=14). Серию эталона составили 10 здоровых кроликов, которым каких-либо воздействий не проводили.

Создание экспериментальной модели флегмоны поднижнечелюстной области осуществляли в строгом соответствии со способом, предложенным И. О. Походенько-Чудаковой, Ю. М. Казаковой, А. А. Кабановой (2014), под общим обезболиванием, для чего в краевую вену уха кролика медленно вводили 7-10 мл 1% раствора тиопентала-натрия из расчета 25–50 мг/кг массы тела. Затем в поднижнечелюстной области экспериментального объекта выбривали шерсть. С соблюдением всех правил асептики и антисептики из краевой вены уха

экспериментального животного в стерильный одноразовый шприц забирали 2 мл крови, которую в стерильной пробирке смешивали с заранее приготовленными 2 мл гнойного экссудата, полученного в процессе первичной хирургической обработки острого гнойного одонтогенного периостита челюсти человека. Интервал времени заготовки гнойного экссудата для создания экспериментальной модели разлитого инфекционно-воспалительного процесса мягких тканей поднижнечелюстной области не превышал 4 часа до момента оперативного вмешательства у животного, выполняемого с целью моделирования указанного патологического процесса. Полученную смесь в объеме 4 мл забирали в стерильный одноразовый шприц. Проводили антисептическую обработку операционного поля. Инъекционную иглу вводили в поднижнечелюстной области и направляли вверх и кзади по направлению к сагиттальной оси нижней челюсти животного. При погружении иглы на 2-2,5 см вводили смесь крови и экссудата. После операции кроликов помещали в отдельные клетки, где они находились под наблюдением.

В течение первых суток после операции животные поедали привычную пищу, что указывало на незначительность действия травмирующего агента по отношению к их общему состоянию. Флегмона в поднижнечелюстной области экспериментального животного формировалась в течение 7 суток. О развитии разлитого ИВП (флегмоне поднижнечелюстной области) судили по наличию классических признаков воспаления: местной гипертермии в зоне формирования инфекционно-воспалительного очага, значительному локальному повышению температуры. Животное резко негативно реагировало на пальпацию поднижнечелюстной области. К седьмым суткам появлялись симптомы интоксикации (имело место значительное повышение температуры тела, учащенное дыхание и сердцебиение, животное отказывалось от приема пищи). В поднижнечелюстной области определялся разлитой инфильтрат, в центре которого имелся очаг флюктуации.

Всем животным на седьмой день после начала моделирования острого ИВП в поднижнечелюстной области под общим обезболиванием проводили ПХО инфекционно-воспалительного очага [402].

Ежедневно до исчезновения признаков местного воспаления выполняли перевязки с обработкой раны растворами антисептиков и сменой дренажей. Назначали антибактериальную терапию (внутримышечно вводили цефазолин 0,1 мл 3 раза в сутки).

Основная серия животных получала курс электрорефлексотерапии с первого дня после выполнения ПХО инфекционно-воспалительного очага до завершения эксперимента на 14 день после начала лечения [403].

При завершении срока наблюдения кроликов выводили из эксперимента путем передозировки тиопентала-натрия.

Для морфологического исследования использовали края раны с подлежащими мягкими тканями, а также внутренние органы животных – печень и почки. Выбор для исследования указанных внутренних органов экспериментальных животных был обусловлен тем, что, как правило, большинство антибактериальных лекарственных средств, применяемых при одонтогенных ИВП челюстно-лицевой области и шеи являются гепато- или/и нефротоксичными [404, 405, 406].

Забор материала проводили в контрольной и опытной серии на 7-е и 14-е сутки лечения, изготавливали по 7 микропрепаратов на каждый срок наблюдения. Взятый для морфологического исследования материал подвергали фиксации в 10% растворе нейтрального формалина. Затем материал промывали в проточной воде, проводили через спирты возрастающей крепости, после чего заключали в парафин. С помощью микротомы из парафиновых блоков получали срезы толщиной 5-10 микрометров, которые окрашивали раствором гематоксилина и эозина [407]. Полученные микропрепараты исследовали при помощи световой микроскопии при увеличении x50, x100.

При морфологическом исследовании учитывали характер воспалительного инфильтрата, степень выраженности инфильтрации, динамику регенерации раневого дефекта, наличие или отсутствие эпителизации в области краев раны.

Микропрепараты послеоперационной раны на 7-е сутки лечения контрольной серии животных демонстрировали наличие изъязвления в виде разрастания грануляционной ткани с некротическим детритом на поверхности (рисунок 6).

На 7-е сутки лечения контрольной серии животных в микропрепаратах почек констатировали наличие некротического нефроза, присутствовала лейкоцитарная инфильтрация стромы, геморагии, некротизированные каналы (рисунок 7).

В тот же срок наблюдения в микропрепаратах печени контрольной серии животных имела место скудная воспалительная инфильтрация в портальных трактах по периферии желчных протоков (рисунок 8).

Микропрепараты области гнойной раны животных основной группы на 7 сутки демонстрировал наличие умеренно выраженного воспалительного процесса (рисунок 9).

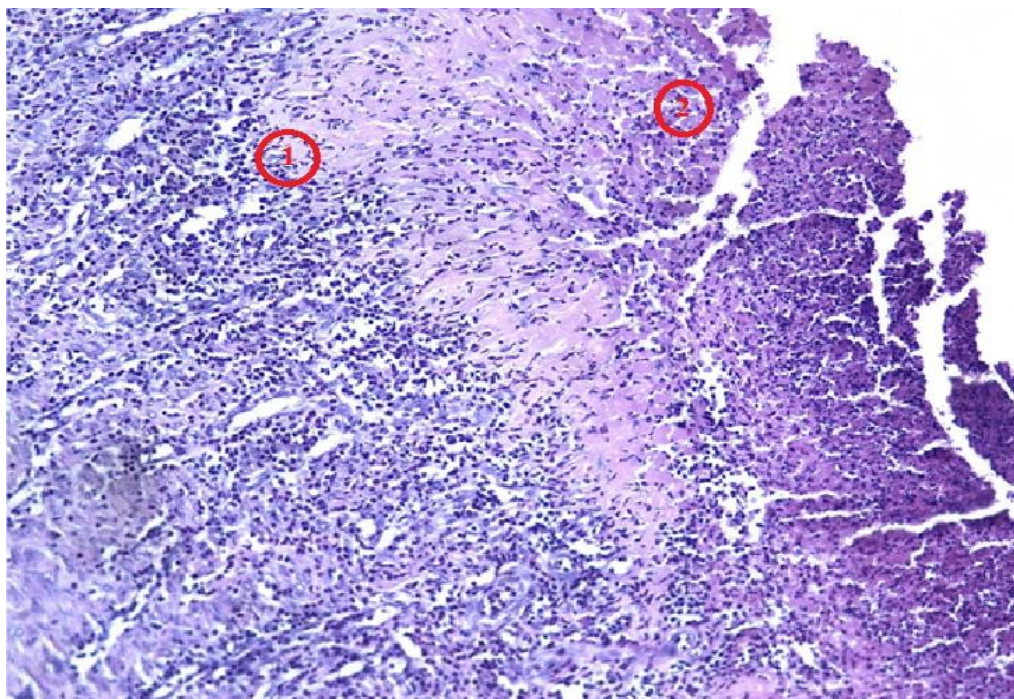


Рисунок 6 – Морфологическая картина послеоперационной раны серии контроля на 7-е сутки наблюдения, где 1 – грануляционная ткань, 2 – участок некроза. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100.

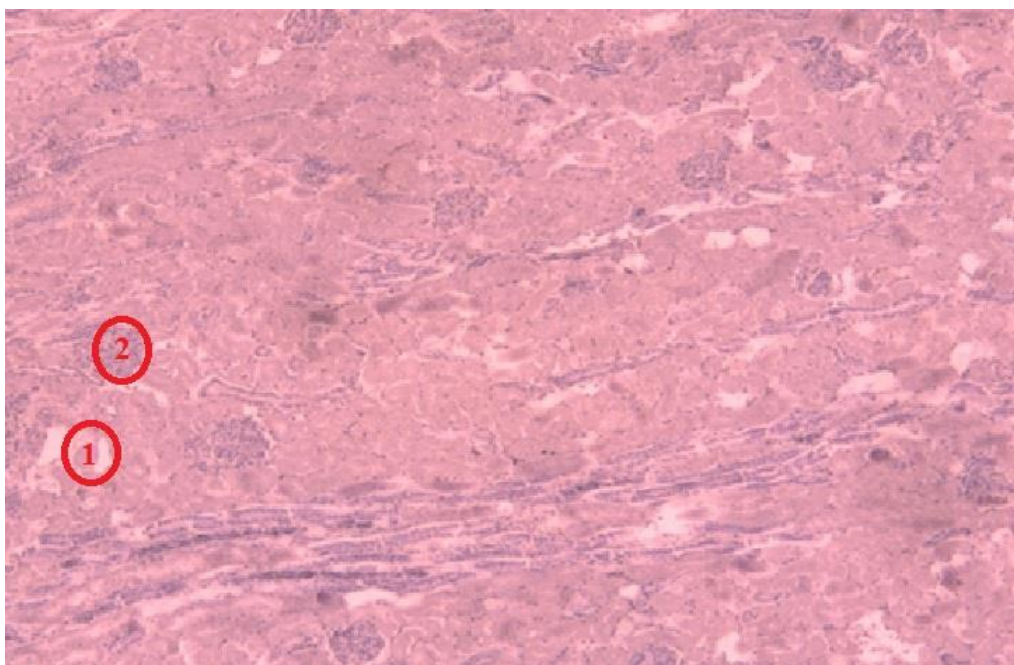


Рисунок 7 – Морфологическая картина почки на 7-е сутки наблюдения в серии контроля, где 1 – почечные клубочки, 2 – некротизированные почечные канальцы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x50.

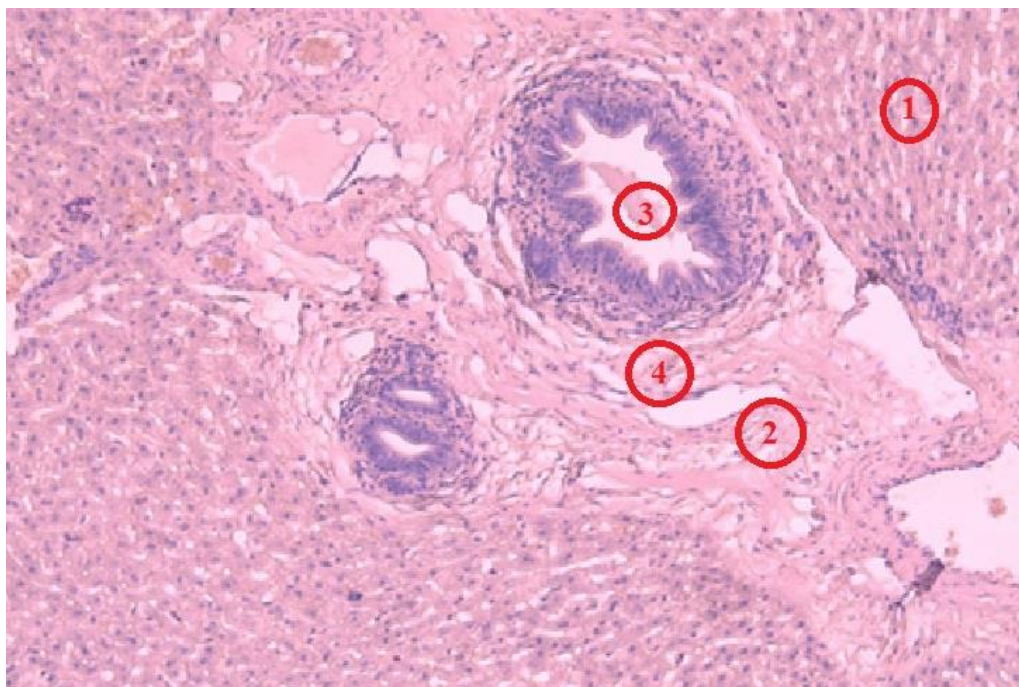


Рисунок 8 – Морфологическая картина печени на 7-е сутки наблюдения в серии контроля, где 1 – ткань печени с дистрофическими изменениями гепатоцитов, 2 – порталный тракт, 3 – желчные протоки, 4 – воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100.

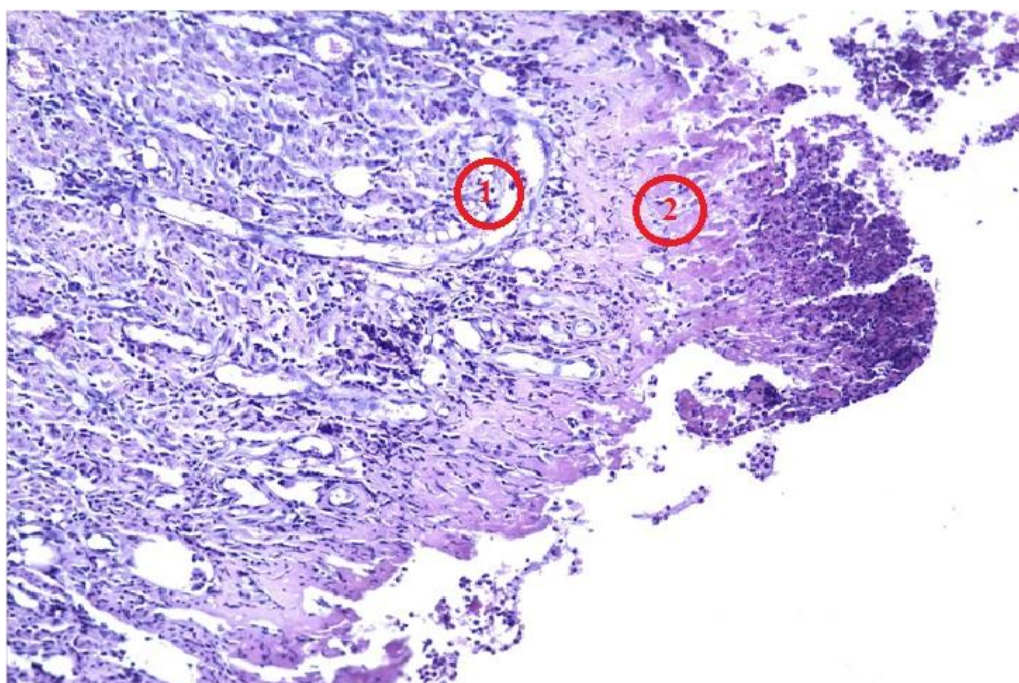


Рисунок 9 – Морфологическая картина послеоперационной раны на 7-е сутки наблюдения в основной серии, где 1 – воспалительная инфильтрация, 2 – некроз. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100.

В микропрепаратах почки на 7-е сутки лечения основной серии животных было выявлено наличие воспалительной инфильтрации в почечной лоханке (рисунок 10).

В тот же срок наблюдения в микропрепаратах печени основной серии животных было констатировано отсутствие воспалительной инфильтрации (рисунок 11).

На 14 сутки наблюдения в микропрепаратах контрольной серии животных в области операционной раны отмечались изъязвления кожи, выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, имели место участки гнойного расплавления. Из описанной патогистологической картины имеется основание сделать заключение об отсутствии тенденции к заживлению (рисунок 12).

При патогистологическом исследовании с помощью световой микроскопии на 14-е сутки в микропрепаратах тканей стенок раны и подлежащих тканей, взятых у основной серии экспериментальных объектов, была определена атрофия и папилломатозные изменения многослойного плоского эпителия, склеротические изменения дермы. Представленная морфологическая картина характерна для течения репаративных процессов, что свидетельствует о наличии тенденции к заживлению (рисунок 13).

На 14-е сутки лечения основной серии животных в микропрепаратах почек воспалительной инфильтрации не определялось (рисунок 14).

В указанный выше срок наблюдения микропрепараты почек контрольной серии животных обнаруживали наличие полнокровных сосудов (рисунок 15).

Микропрепараты печени на 14-е сутки лечения контрольной серии экспериментальных животных свидетельствовали об отсутствии воспалительной инфильтрации (рисунок 16).

В микропрепаратах печени на 14-е сутки лечения основной серии животных было определено отсутствие воспалительной инфильтрации (рисунок 17).

Таким образом, представленный материал сравнительной оценки патогистологических исследований убедительно доказывает, что на 7-е сутки наблюдения явления воспаления в области операционной раны более выражены в контрольной серии. В микропрепаратах почек экспериментальных животных основной серии имел место некротический нефроз у объектов контроля и воспалительная инфильтрация в основной серии. В микропрепаратах печени явления воспаления присутствуют в контроле, в то время, как в основной серии указанные явления воспаления отсутствуют.

При завершении лечения на 14-е сутки в основной серии отмечается заживление кожной послеоперационной раны, отсутствие воспалительных явлений в ткани печени и почек. В то же время у животных серии контроля имеются

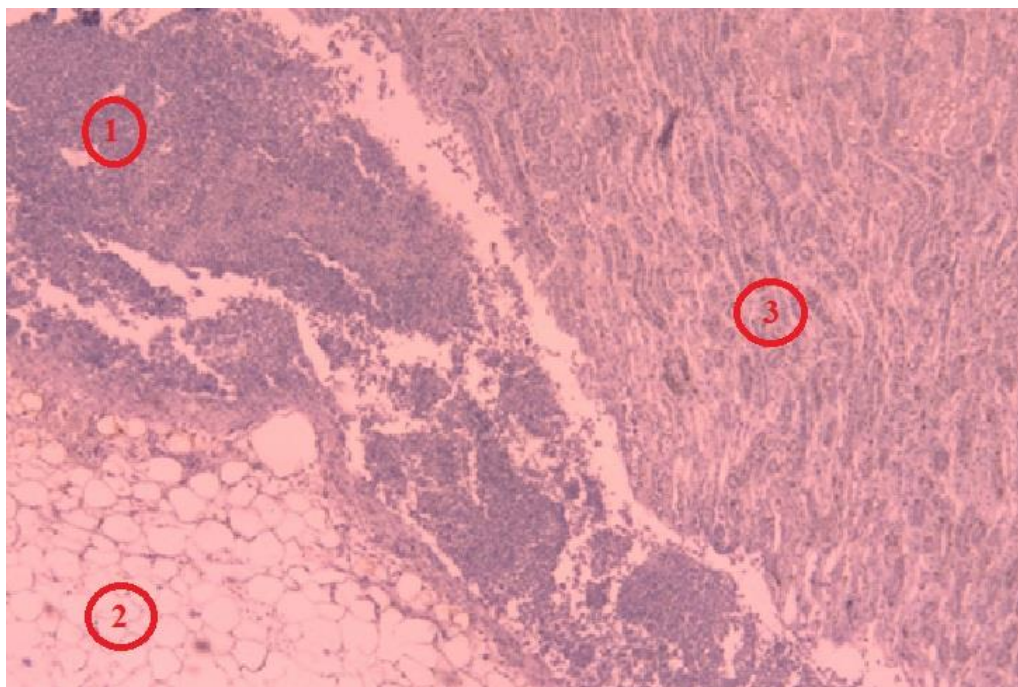


Рисунок 10 – Морфологическая картина почки на 7-е сутки наблюдения в основной серии, где 1 – воспалительный инфильтрат, 2 – жировая ткань лоханки, 3 – почечные каналы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x 50.

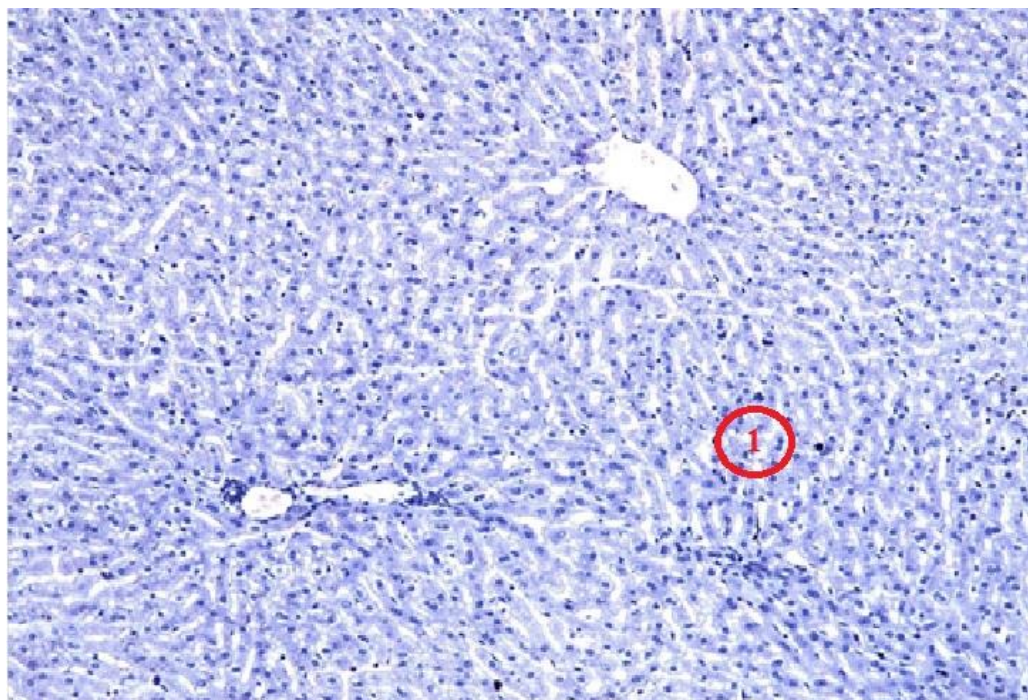


Рисунок 11 – Морфологическая картина печени на 7-е сутки наблюдения в основной серии, где 1 – ткань печени с белковой дистрофией гепатоцитов. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100.

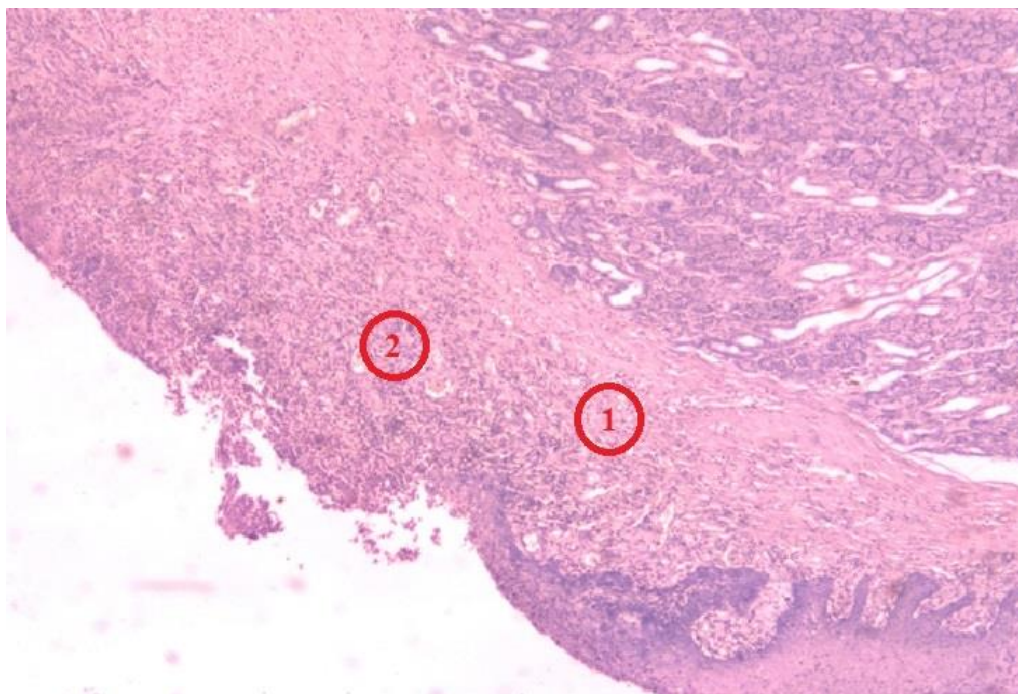


Рисунок 12 – Морфологическая картина послеоперационной раны на 14-е сутки наблюдения в серии контроля, где 1 – сохраненный эпидермис, 2 – выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. х50.

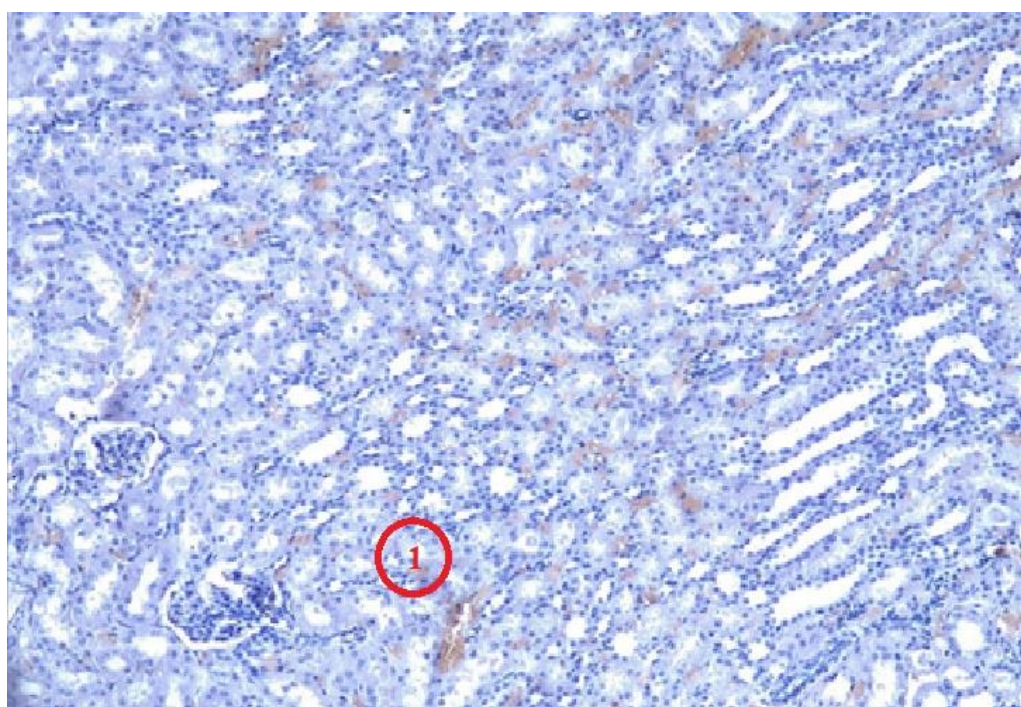


Рисунок 13 – Морфологическая картина почки на 14-е сутки наблюдения у экспериментального животного контрольной серии, где 1 – полнокровные сосуды. Окраска гематоксилин и эозин, ув. х100.

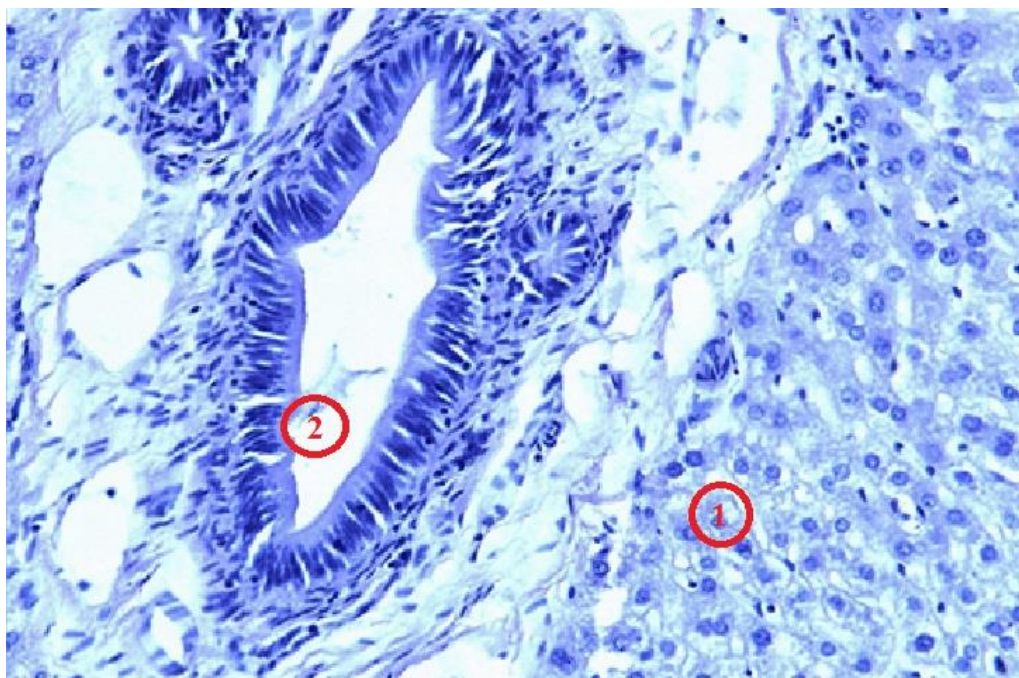


Рисунок 14 – Морфологическая картина печени на 14-е сутки наблюдения в контрольной серии, где 1 – ткань печени, 2 – желчный проток. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100.

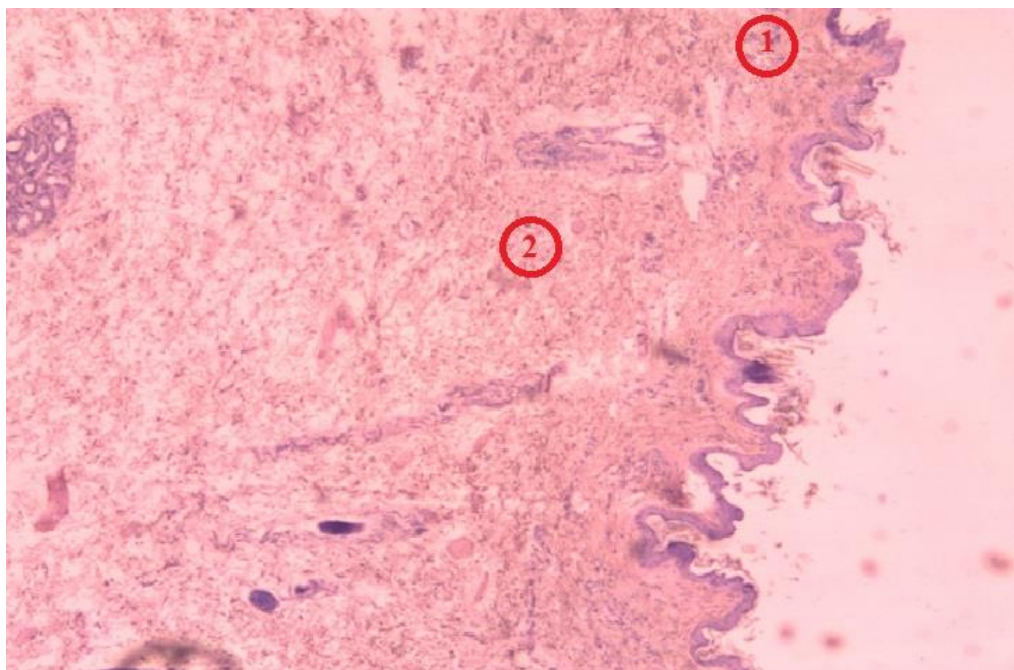


Рисунок 15 – Морфологическая картина послеоперационной раны на 14-е сутки наблюдения в основной серии, где 1 – истончение и папилломатозные изменения эпителия, 2 – склеротические изменения дермы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x50.

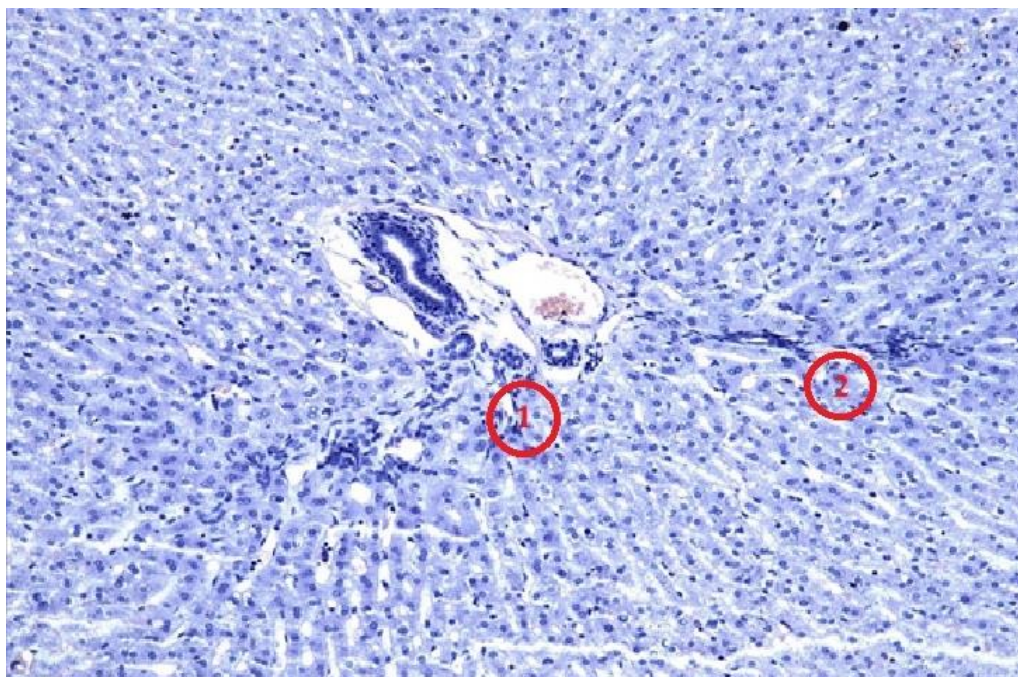


Рисунок 16 – Морфологическая картина почки на 14-е сутки наблюдения в основной серии, где 1 – полнокровие сосудов, 2 – ядра эпителия канальцев. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x200.

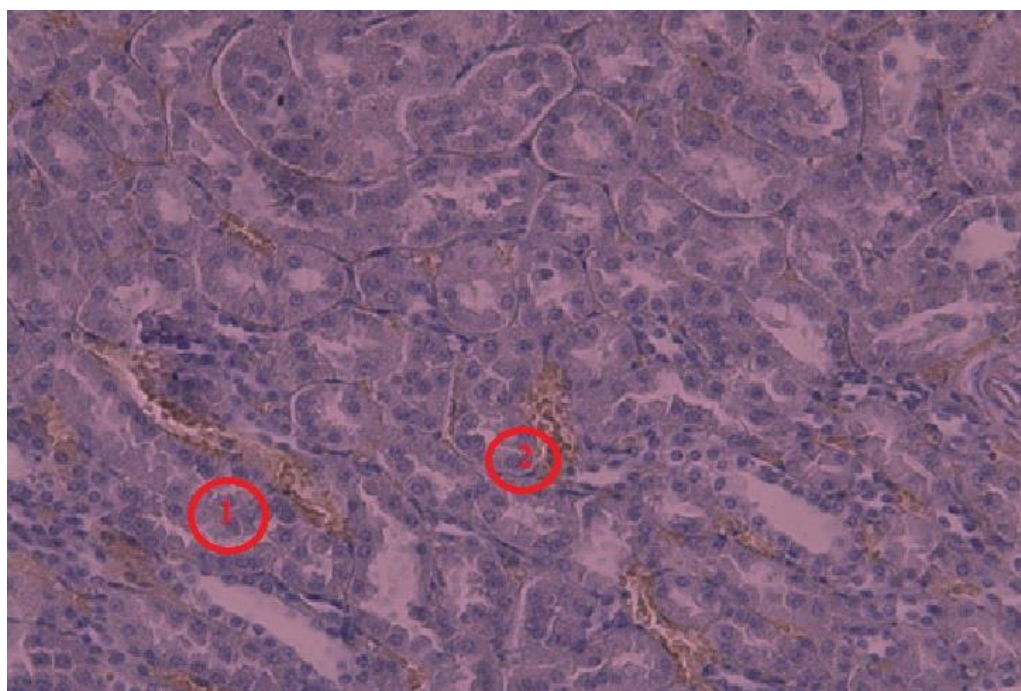


Рисунок 17 – Морфологическая картина печени на 14-е сутки наблюдения в основной серии, где 1 – ткань печени; 2 – желчный проток. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100.

признаки воспалительной инфильтрации кожи в области послеоперационной раны, а также незначительные явления воспаления почечной ткани.

Представленный в разделе материал убедительно свидетельствует о преимуществе результатов лечения экспериментальных животных серии с применением электрорефлексотерапии. Кроме того, полученные данные дают основание рекомендовать данный вид рефлексотерапевтического воздействия для применения в условиях клиники у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи. Дальнейшие углубленные клинические исследования позволят сделать заключение об эффективности рефлексотерапии у данной категории пациентов.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛЮСТНО- ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ, И ИХ ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ СТАНДАРТНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Проведено комплексное обследование 198 пациентов с ИВП челюстно-лицевой области, проходивших стационарное лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с 2010 по 2018 годы, составивших контрольную группу. Критериями включения пациентов в исследование были: диагноз – острый одонтогенный инфекционно-воспалительный процесс челюстно-лицевой области; возраст старше 18 лет; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст меньше 18 лет; беременность; сопутствующие заболевания в стадии обострения; присутствие в анамнезе злоупотребления алкоголем и употребление наркотических средств; отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Группу эталона составили 50 практически здоровых лиц.

В группе практически здоровых лиц было 25 (50%) женщин и 25 (50%) мужчин, средний возраст, которых составлял $32,4 \pm 11,1$ года. В группу контроля вошли 78 (40%) женщин и 120 (60%) мужчин, средний возраст которых был $38,2 \pm 13,7$ лет.

Контрольная группа пациентов включала 198 человек была разделена на 4 подгруппы: 1 подгруппа (40 человек (20%)) – пациенты с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти, 2 подгруппа (96 человек (49%)) – пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, 3 подгруппа (36 человек (18%)) – пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, 4 подгруппа (26 человека (13%)) – пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной дна полости рта.

В состав контрольной группы подгруппы 1 вошли 17 (43%) женщин и 23 (57%) мужчины, средний возраст которых был $39,0 \pm 15,0$ лет. Пациенты подгруппы 1 контрольной группы были распределены следующим образом: у 16 (40%) пациентов острый гнойный одонтогенный периостит развился на верхней челюсти, у 24 (60%) – на нижней. При этом справа процесс локализовался у 22 (55%) человек, слева – у 18 (45%). У 20 (50%) пациентов в качестве антибактериальной терапии применяли цефотаксим, у 15 (37,5%) пациентов – цефазолин, у 3 (7,5%) пациентов – клиндамицин, у 1 (2,5%) пациента – линкомицин, 1 (2,5%) пациента – цефтриаксон.

В составе контрольной группы подгруппы 2 было 44 (46%) женщины и 52 (54%) мужчины, средний возраст которых равнялся $38,8 \pm 14,0$ лет. В соответствии с локализацией патологического процесса пациенты подгруппы 2 контрольной группы были распределены следующим образом. У 59 (62%) человек развилась одонтогенная флегмона поднижнечелюстного клетчаточного пространства, у 12 (12%) – подподбородочного пространства, у 10 (10%) – крыловидно-нижнечелюстного, у 5 (5%) – щечного, у 4 (4%) – субмассетериального, у 4 (4%) – челюстно-язычного желобка, у 2 (2%) – височного, у 1 (1%) – корня языка. У 48 (50%) человек ИВП локализовался справа. В качестве АБТ 47 (49%) пациентов получали цефотаксим, 12 (12,5%) – цефазолин, 8 (8%) – цефтриаксон, 8 (8%) – клиндамицин, 2 (2%) – ципрофлоксацин, 1 (1%) – линкомицин. Два антибиотика получали: 8 пациентов (8%) – цефотаксим + метронидазол, 5 (5%) – ципрофлоксацин + метронидазол, 2 (2%) – цефтриаксон + метронидазол, 1 (1%) – цефазолин + метронидазол.

В состав контрольной группы подгруппы 3 входило 14 (40%) женщин, 22 (60%) мужчины, средний возраст которых был $35,3 \pm 11,8$ лет. В соответствии с локализацией патологического процесса пациенты подгруппы 3 контрольной группы были распределены следующим образом. Наиболее часто встречаемыми локализациями флегмон у пациентов данной подгруппы были: у 17 (47%) пациентов – флегмона поднижнечелюстного и подподбородочного клетчаточного пространств, у 7 (20%) – поднижнечелюстного и окологлоточного пространств. При этом у 17 (47%) лиц данной подгруппы ИВП локализовался справа. Один АБ был назначен 20 (56%) пациентам, 2 АБ – 16 (44%) пациентам. 16 (44%) пациентов в качестве АБТ получали цефотаксим, 2 (6%) – цефтриаксон, 2 (6%) – ципрофлоксацин, 9 пациентов (25%) – ципрофлоксацин + метронидазол, 4 (11%) – цефотаксим + метронидазол, 2 (6%) – цефтриаксон + метронидазол, 1 (3%) – цефтриаксон + ципрофлоксацин.

Контрольную группу подгруппы 4 составили 6 (24%) женщин и 20 (76%) мужчины, средний возраст которых был $38,4 \pm 12,5$ лет. Один антибиотик – цефотаксим – принимал 1 (4%) пациент, 22 (85%) человека – два, 4 (11%) – три антибактериальных препарата (цефазолин + метронидазол + ципрофлоксацин). При этом 8 (30%) человек получали ципрофлоксацин + метронидазол, 3 (11,5%) пациента – цефотаксим + метронидазол, 2 (7%) пациента – клиндамицин + цефепим, 2 (7%) пациента – клиндамицин + меропенем, 1 (3,5%) пациент – клиндамицин + метронидазол, 1 (3,5%) пациент – ванкомицин + меропенем, 1 (3,5%) пациент – цефтриаксон + ципрофлоксацин, 1 (3,5%) пациент – цефтриаксон + клиндамицин.

Основную группу составили 7 (40%) женщин и 11 (60%) мужчин, средний возраст которых был $37,4 \pm 9,9$ лет. В соответствии с локализацией патологического процесса пациенты основной группы были распределены

следующим образом: у 12 (67%) пациентов выявлен острый гнойный одонтогенный остеомиелит челюсти, осложненный флегмоной поднижнечелюстного клетчаточного пространства, у 1 (5%) пациента диагностирована флегмона подподбородочной области, у 1 (5%) – подмассетриальной, у 1 – поднижнечелюстной и окологлоточной, у 1 (5%) – крыловидно-нижнечелюстной и окологлоточной, у 2 (11%) пациентов – флегмона ДПР. При этом справа процесс локализовался у 8 (44%) человек. 5 (28%) пациентов в качестве антибактериальной терапии получали ципрофлоксацин, 3 (16%) пациента – цефтриаксон, 1 (5%) пациент – цефотаксим, 4 (22%) пациента – ципрофлоксацин + метронидазол, 3 (16%) пациента – левофлоксацин + метронидазол.

При клиническом обследовании пациенты с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти предъявляли жалобы на отек мягких тканей, болезненное утолщение в области челюсти, неприятный запах изо рта. Жалобы пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства: нарушение конфигурации лица, боль в области челюсти. При вовлечении глубоких клетчаточных пространств пациентов беспокоило ограничение открывания рта, боли при глотании. Отмечалась подвижность группы зубов на стороне поражения, в отдельных наблюдениях – онемение нижней губы (симптом Венсана), что согласуется с данными специальной литературы [408]. У пациентов с флегмонами двух и более клетчаточных пространств, а также у пациентов с флегмоной дна полости рта указанные жалобы были более выражены, чем у пациентов с флегмонами одного клетчаточного пространства [409]. Пациенты с флегмоной ДПР также отмечали нарушение функции глотания, речи, дыхания. Из анамнеза устанавливалась длительность заболевания и данные о предыдущем амбулаторном лечении. Пациенты, включенные в исследование, не имели хронических заболеваний, их аллергологический анамнез был не отягощен.

Пациенты с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, характеризовались удовлетворительным общим состоянием. Состояние пациентов с флегмонами двух и более клетчаточных пространств, а также с флегмоной ДПР оценивалось как средней степени тяжести или тяжелое.

Критериями оценки состояния пациента служили следующие показатели: сознание, положение, осанка, походка, выражение лица, состояние питания, психический статус.

Удовлетворительное состояние – пациент активен, свободно передвигается, прямая осанка, уверенная походка, испытывает желание к общению, адекватная реакция на окружающих и свое состояние, сознание ясное, выражение лица спокойное, осмысленное, достаточного питания, могут проявляться симптомы

заболевания, но их наличие не мешает пациенту быть активным. Трудоспособность полностью сохранена, показатели жизненных функций в пределах физиологической нормы.

Состояние средней тяжести – пациент ограничен в движении, большую часть времени находится в постели, часто принимает вынужденное положение, не стремится к общению, однако способен обслуживать себя, сознание ясное, выражение лица спокойное, осмысленное, может быть болезненным, достаточного питания, симптомы заболевания выражены значительно, но непосредственной угрозы жизни на текущий момент нет. Трудоспособность утрачена, способность к самообслуживанию сохранена.

Тяжелое состояние характеризуется нарушением практически всех показателей: иногда нарушается сознание (помраченное, ступор, сопор); изменяется выражение лица (страдание, страх, безразличие); пациенты занимают пассивное или вынужденное положение; отмечается нарушение питания; изменяется психика. Крайне тяжелое состояние характеризуется осложненным течением болезни, которая может привести к летальному исходу. Резкое ухудшение функциональной деятельности жизненно важных органов и систем, пассивное положение пациента, безразличное или страдальческое выражение лица, затруднение или отсутствие контакта с окружающими. Значительные нарушения дыхания и кровообращения, тяжелые расстройства в деятельности пищеварительной и мочевыделительной систем. Сознание может оставаться ясным, но чаще нарушено в виде ступора, сопора или полностью отсутствует [410].

При внешнем осмотре у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти определялся отек мягких тканей. У пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств, кроме отека определялся различной степени распространенности разлитой воспалительный инфильтрат. Кожные покровы у пациентов с локализацией процесса в поверхностных клетчаточных пространствах были гиперемированы, пальпаторно определялся очаг флюктуации [249]. У пациентов с флегмонами глубокой локализации кожные покровы над инфекционно-воспалительным очагом сохраняли физиологическую окраску, открывание рта было болезненно, степень открывания рта резко ограничена, что объясняется воспалительной контрактурой жевательной мускулатуры и согласуется с данными специальной литературы [280]. У пациентов с флегмоной ДПР определялся разлитой воспалительный инфильтрат и отек мягких тканей, пальпация тканей в области дна полости рта была резко болезненна, кожные покровы над инфильтратом гиперемированы. Были выражены нарушения функции жевания, глотания, речи и дыхания [288].

При осмотре полости рта пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом определялся воспалительный инфильтрат с наличием очага

флюктуации, гиперемия слизистой оболочки в области переходной складки, «причинный» зуб. Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств, характеризовались наличием гиперемизированной, отечной, инфильтрированной слизистой оболочки с двух сторон альвеолярного отростка, утолщением нижней челюсти. В зависимости от локализации процесса определялся отек, болезненный при пальпации воспалительный инфильтрат, гиперемия слизистой оболочки полости рта. «Причинный» и рядом расположенные зубы были подвижны, частично или полностью разрушены кариозным процессом, восстановлены пломбой или покрыты коронкой, в отдельных наблюдениях – являлись опорой мостовидного протеза. При перкуссии указанных зубов выявлялась болезненность, выраженность которой варьировала от незначительной до резкой, что согласуется с сообщениями специальной литературы [288].

Всем наблюдаемым пациентам, было выполнено клиническое обследование, включавшее: субъективные методы – опрос (паспортные данные, жалобы, анамнез жизни, анамнез заболевания) и объективные методы: физикальные (внешний осмотр, осмотр полости рта, пальпацию, перкуссию, аускультацию) и специальные методы исследования (определение температуры тела, лучевые методы диагностики) [3]. Опрос и осмотр проводили в соответствии с требованиями, изложенными в руководствах по пропедевтике внутренних болезней, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [408, 409], в последовательности, рекомендуемой ВОЗ [410], в строгом соответствии с клиническими протоколами [411] с обязательной регистрацией результатов в медицинской карте стационарного пациента.

Определение температуры тела пациентам обеих групп проводили при поступлении в приемное отделение стационара и далее в течение всего периода наблюдения два раза в сутки (в утренние и вечерние часы). Измерения выполняли по стандартной методике. Из лучевых методов исследования использовали ортопантомографию, рентгенографию тела и ветви нижней челюсти в боковой проекции, КЛКТ, выполненные по стандартным методикам [252]. У всех пациентов регистрировали длительность госпитализации (койко/день), максимальный подъем температуры тела, продолжительность АБТ, а также частоту сердечных сокращения и частоту дыхания.

Состояние инфекционно-воспалительной раны оценивали ежедневно во время перевязок, фиксировали сутки, на которые пациент отмечал отсутствие боли при пальпации очага воспаления, сутки, на которые восстанавливалась конфигурация лица, купировалась гиперемия кожных покровов в области раны, прекращалась гнойная экссудация, а также сутки, на которые в ране визуально определялся рост грануляционной ткани.

Объектом лабораторных исследований было раневое отделяемое, кровь и ротовая жидкость.

Для общего анализа кровь забиралась из пальца. У всех наблюдаемых пациентов ОАК выполняли по стандартной методике [412]. Оценку числа и соотношения отдельных элементов крови осуществляли в абсолютных значениях.

Для определения биохимических и иммунологических показателей кровь забирали натошак при помощи пункции из локтевой вены дважды: при первичном обращении пациента в стационар (проба 1) и при завершении лечения (проба 2). Пробы крови центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об/мин, разделяя на надосадочную и осадочную фракции. Сыворотку крови забирали биохимической пипеткой в пластиковые стерильные пробирки.

Ротовую жидкость собирали в стерильные пробирки: 1 исследование – в день поступления в стационар перед проведением ПХО инфекционно-воспалительного очага, 2 исследование – на следующие сутки после операции, 3 исследование – на 4-е сутки лечения, 4 исследование – в день выписки пациента из стационара.

У пациентов контрольной и основной групп, а также пациентов группы сравнения на основе ОАК проводили определение интегральных индексов интоксикации [413]. Комплексная оценка иммунного статуса была проведена на основе результатов иммунограммы крови, выполненной дважды: в первый день и при завершении лечения пациентов. Цитокины ИЛ-8, ИФ- γ , ФНО- α , прокальцитонин (ПКТ) и иммуноглобулины IgA, IgM, IgG в сыворотке крови и ротовой жидкости определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь) и наборов ИФА производства Вектор-Бест, Россия.

Пациентам выполнен биохимический анализ крови по стандартным методикам: определены уровни активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ); уровни содержания: амилазы, содержание глюкозы, билирубина общего, билирубина прямого, мочевины, креатинина, общего белка, альбуминов, глобулинов, холестерина, Na^+ , K^+ [414]. Для биохимических исследований использовали наборы производства НТПК «Анализ Х» Республики Беларусь; биохимический анализатор Screen Master Lab (Италия); биохимический анализатор BS300 (Китай); спектрофотометр PV-2111 (НТЦ АО «Солар», Республика Беларусь); денситометр ДМ2120 (НТЦ АО «Солар», Республика Беларусь).

Определение активности эластазы в крови и ротовой жидкости проводили по модифицированной методике, предложенной Гюн-Хван и Ким Хен (1980) [415]. Определение активности миелопероксидазы проводили по модифицированной методике J. S. Shindler et al. (1976) [416].

Деформируемость эритроцитов (ДЭ) определяли с помощью специального устройства, агрегацию лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) определяли по методу G. V. R. Born (1962) с помощью анализатора агрегации тромбоцитов (агрегометра) AP 2110 «СОЛАР» [417, 418].

Лечебные мероприятия у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи были комплексными и включали хирургическую и медикаментозную составляющие. Проводилось этиотропное лечение (антибактериальное), направленное на подавление возбудителей заболевания [58], патогенетическое, направленное на регуляцию патофизиологических процессов в инфекционно-воспалительном очаге [247], и симптоматическое, способствующее восстановлению нарушенных функций организма. Лечебно-реабилитационные мероприятия преследовали следующие цели: купировать острые воспалительные явления, предотвратить распространение ИВП на прилежащие ткани, восстановить нарушенные функции, а также предотвратить переход острых форм воспаления в хроническую стадию [419].

При лечении пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями одонтогенной этиологии основным является хирургический метод [420]. Оперативное вмешательство проводили с учетом анатомо-топографических характеристик заинтересованных зон челюстно-лицевой области и шеи, а также расположения клетчаточных пространств. Первичную хирургическую обработку гнойного очага пациентам выполняли в экстренном порядке. При наличии у пациента острого гнойного одонтогенного периостита челюсти использовали местную анестезию. Хирургический доступ к инфекционно-воспалительному очагу осуществляли со стороны полости рта горизонтальным разрезом по переходной складке длиной, соответствующей размеру инфильтрата. После этого отслаивали надкостницу, выполняли ревизию поднадкостничного абсцесса, инстиллировали рану растворами антисептиков, устанавливали и фиксировали дренаж. При развитии у пациента острого одонтогенного остеомиелита челюсти, осложненного флегмоной прилежащих клетчаточных пространств, хирургической доступ осуществляли снаружи (со стороны кожных покровов) под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Чаще всего разрез производили в поднижнечелюстной области, отступив от края нижней челюсти 2 см, на всем протяжении инфильтрата. После этого тупым путем, расслаивая ткани кровоостанавливающим зажимом, проникали в заинтересованные клетчаточные пространства и, раздвинув бранши инструмента, опорожняли инфекционно-воспалительные очаги от скопившегося экссудата, производили некротомию. Раны инстиллировали растворами антисептиков, для чего использовали 0,05% водный раствор хлоргексидина биглюконата, раствор фурацилина 1:5000, 0,05% водный раствор перманганата калия. В послеоперационную рану для обеспечения оттока экссудата, предупреждения склеивания краев раны и создания оптимальных

условий для ее очищения вводили перфорированные трубчатые дренажи, которые фиксировали к кожным покровам края раны. В процессе первичной хирургической обработки в обязательном порядке проводили удаление «причинного» зуба.

Всем пациентам в послеоперационном периоде назначали местное лечение: ежедневные перевязки, заключающиеся в инстилляциях раны растворами антисептиков при помощи шприца с тупой иглой, замене дренажей, смене повязки с лекарственными средствами (гидрофильными мазями: левомеколь, ируксол). Местное лечение в острой стадии заболевания проводили с целью ограничения зоны распространения воспаления, уменьшения внутритканевого давления, обеспечения оптимальных условий для регенерации тканей и неблагоприятных условий для жизнедеятельности микроорганизмов.

Всем наблюдаемым пациентам параллельно с местным лечением проводили комплексную противовоспалительную терапию [421]. Антибактериальная терапия до получения результатов чувствительности микрофлоры к антибиотикам назначалась эмпирически [422]. Применяли АБ широкого спектра действия, наиболее часто использовали средства из группы цефалоспоринов. Доза антибиотика подбиралась индивидуально и зависела от возраста, тяжести течения процесса, его распространенности. При этом, антибактериальные лекарственные средства и их комбинации, назначенные пациентам основной и контрольной групп, были одинаковыми, что указывает на сопоставимость сравниваемых групп. Кроме того, пациентам назначали болеутоляющие и антигистаминные средства: 2 мл 50% раствора анальгина и 1 мл 1% раствора димедрола, которые вводили внутримышечно через 6-8 часов. По показаниям проводили дезинтоксикационную терапию, включавшую внутривенное капельное введение 400-500 мл изотонического раствора хлорида натрия, 400-800 мл 5% раствора глюкозы с 6-12 ЕД инсулина. Всем пациентам назначали обильное щелочное питье в объеме 1,0-1,5 л в сутки [423].

В ходе исследования были получены следующие результаты. При развитии ИВП челюстно-лицевой области и шеи и шеи одонтогенной этиологии максимальная температура тела пациентов составила 37,8 (37,5–38,0) °С. Частота сердечных сокращений (ЧСС) была равна 82,0 (74,0–90,0) ударов в минуту, частота дыхания (ЧД) – 17,0 (17,0–18,0) в минуту.

При оценке локальных клинических проявлений выявлено отсутствие боли при пальпации воспалительного очага на 7,0 (6,0–9,0) сутки, конфигурация лица восстанавливалась на 8,0 (6,0–10,0) сутки, отсутствие гиперемии в области раны инфекционно-воспалительного очага определено на 6,0 (4,0–8,0) сутки, гнойная экссудация прекращалась на 6,0 (4,0–8,0) сутки, рост грануляционной ткани констатировали на 7,0 (5,0–9,0) сутки.

При этом клинические характеристики гнойной раны статистически значимо отличались между подгруппами пациентов контрольной группы с разной распространенностью ИВП (p Kruskal-Wallis $<0,0000001$).

У пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти температура тела поднималась до $37,2$ ($37,0$ – $37,5$) $^{\circ}\text{C}$, ЧСС составляла $74,0$ ($68,0$ – $79,0$) ударов в минуту, ЧД составила $17,0$ ($16,0$ – $17,0$) в минуту. Пальпация очага становилась безболезненной на $4,0$ ($2,0$ – $5,0$) сутки, конфигурация лица восстанавливалась на $5,0$ ($4,0$ – $7,0$) сутки, гиперемия слизистой оболочки в области инфекционно-воспалительного очага была купирована на $4,0$ ($3,0$ – $5,0$) сутки, гнойная экссудация прекращалась на $3,0$ ($3,0$ – $4,0$) сутки, рост грануляционной ткани был определен на $4,0$ ($4,0$ – $5,0$) сутки.

У пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, температура тела достигала $37,7$ ($37,6$ – $37,9$) $^{\circ}\text{C}$, ЧСС равнялась $82,0$ ($74,0$ – $89,0$) ударов в минуту, ЧД составила $17,0$ ($16,0$ – $18,0$) в минуту. Пальпация очага становилась безболезненной на $7,0$ ($6,0$ – $9,0$) сутки, конфигурация лица восстанавливалась на $8,0$ ($7,0$ – $9,0$) сутки, гиперемия кожных покровов в области инфекционно-воспалительного очага была купирована на $5,0$ ($4,0$ – $7,0$) сутки, гнойная экссудация прекращалась на $6,0$ ($5,0$ – $7,0$) сутки, грануляции в ране появлялись на $7,0$ ($6,0$ – $8,0$) сутки.

У пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, температура тела достигала $38,0$ ($37,9$ – $38,2$) $^{\circ}\text{C}$, ЧСС составила $82,0$ ($78,0$ – $88,0$) ударов в минуту, ЧД – $17,5$ ($17,0$ – $19,0$) в минуту. Пальпация очага становилась безболезненной на $8,0$ ($7,0$ – $9,0$) сутки, конфигурация лица восстанавливалась на $9,0$ ($7,5$ – $12,0$) сутки, гиперемия кожных покровов в области инфекционно-воспалительного очага была купирована на $7,0$ ($5,5$ – $11,0$) сутки, гнойная экссудация прекращалась на $7,0$ ($6,0$ – $9,0$) сутки, грануляции в ране были определены на $8,0$ ($7,0$ – $10,0$) сутки.

У пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, температура тела была $38,5$ ($38,4$ – $38,8$) $^{\circ}\text{C}$, ЧСС составила $96,5$ ($88,0$ – $100,0$) ударов в минуту, ЧД – $19,0$ ($18,0$ – $24,0$) в минуту. Пальпация очага становилась безболезненной на $10,5$ ($9,0$ – $12,5$) сутки, конфигурация лица восстанавливалась на $12,0$ ($10,5$ – $15,0$) сутки, гиперемия кожных покровов в области инфекционно-воспалительного очага была купирована на $10,5$ ($9,0$ – $14,5$) сутки, гнойная экссудация прекращалась на $9,0$ ($8,5$ – $10,0$) сутки, грануляции в ране констатировали на $9,0$ ($8,5$ – $10,0$) сутки.

Продолжительность заболевания до госпитализации пациентов 1 подгруппы контрольной группы составила $2,0$ ($2,0$ – $4,0$) суток, подгруппы 2 – $3,0$ ($2,0$ – $5,0$) суток, подгруппы 3 – $4,0$ ($2,0$ – $5,0$) суток, подгруппы 4 – $4,0$ ($2,0$ – $5,0$) суток. У пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти (подгруппа 1) данный показатель был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у лиц с острым

одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей (подгруппа 2, 3, 4).

Продолжительность стационарного лечения пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти составила 6,0 (4,5–8,0) суток, что было статистически значимо ниже, чем у пациентов 2, 3, 4 подгрупп с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространства различной распространенности ($p < 0,05$). Продолжительность лечения пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, составила 9,0 (7,0–11,0) суток, что меньше ($p < 0,05$), чем у лиц с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств (10,0 (8,5–14,0) суток, $p = 0,002$), и у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной ДПР (13,0 (12,0–17,0) суток, $p = 0,0000001$). Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, находились на стационарном лечении на 3 суток меньше, чем лица с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, $p = 0,003$ (рисунок 18).

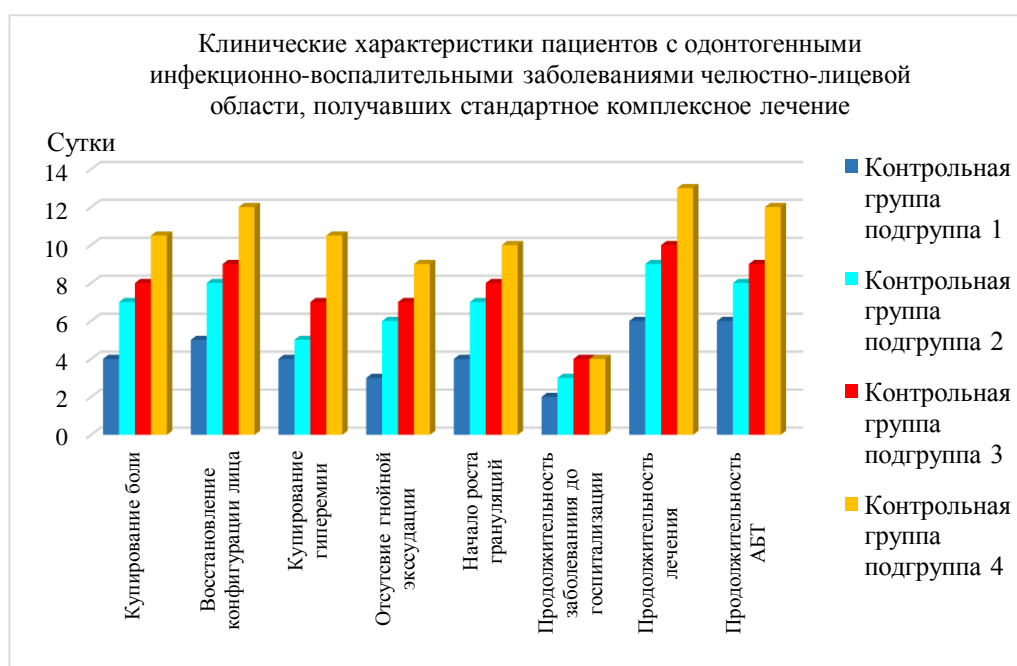


Рисунок 18 – Клинические характеристики пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, получавших стандартное комплексное лечение.

В результате проведения корреляционного анализа выявлен ряд взаимосвязанных признаков у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи. Так, продолжительность болезни до госпитализации имеет слабую прямую статистически значимую корреляцию с продолжительностью лечения,

продолжительностью АБТ, и клиническими признаками, характеризующими гнойную рану ($r=0,18-0,22$). Продолжительность лечения коррелирует со всеми клиническими признаками гнойной раны, а также температурой тела, ЧСС, ЧД ($r=0,32-0,98$). Все клинические признаки коррелируют между собой ($r=0,3-0,98$).

Таким образом, клинические характеристики пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи ухудшаются по мере увеличения распространенности ИВП, что согласуется с данными современной литературы.

Проведенный анализ признаков синдрома системного воспалительного ответа позволил определить, что пациенты с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти не имели клинико-лабораторных признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, характеризовались следующими сочетаниями признаков ССВО: два из четырех признаков были выявлены у 4 (4%) лиц, три из четырех – у 3 (3%), все четыре признака обнаружены у 2 (2%) человек. Всего во 2 подгруппе контрольной группы наличие признаков ССВО выявлено у 9 пациентов (9%).

Лица с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, характеризовались следующими сочетаниями признаков ССВО: два из четырех признаков имели место у 1 (3%) пациента, три из четырех – у 10 (28%), все четыре признака – у 2 (6%) человек. Всего в 3 подгруппе контрольной группы наличие признаков ССВО выявлено у 13 (36%) пациентов.

Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, характеризовались следующими сочетаниями признаков ССВО: два из четырех признаков были определены у 4 (15%) человек, три из четырех – у 10 (38%), все четыре признака выявлены у 7 (27%). Всего в 4 подгруппе контрольной группы наличие одной из пар признаков ССВО было выявлено у 21 (80%) пациента.

Сравнение частоты ССВО между подгруппами пациентов контрольной группы выявлено, что отличия были статистически значимы: p (подгруппа 2/подгруппа 3)=0,002, p (подгруппа 2/подгруппа 4)=0,000001, (подгруппа 3/подгруппа 4)=0,001.

При проведении корреляционного анализа выявлено наличие ряда взаимосвязанных с развитием ССВО признаков у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей. Так, продолжительность стационарного лечения и продолжительности АБТ коррелируют с наличием ССВО, корреляция прямая, умеренная, $r=0,47$ и $r=0,51$, соответственно. Выявлена слабая положительная корреляция наличия

ССВО с индексами эндогенной интоксикации (лейкоцитарным индексом интоксикации В. К. Островского (ЛИИО), индексом сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), лимфоцитарно-гранулоцитарным индексом (ИЛГ), индексом соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ) ($r=0,17-0,21$), а также с клиническими признаками, характеризующими гнойную рану ($r=0,35-0,38$). Наличие ССВО коррелирует с распространенностью инфекционно-воспалительного процесса, $r=0,5$.

Таким образом, развитие острого гнойного одонтогенного периостита челюсти в абсолютном большинстве наблюдений не сопровождается ССВО. Острый одонтогенный остеомиелит, осложненный флегмоной прилежащих мягких тканей, характеризуется развитием ССВО, при этом, при более распространенных флегмонах синдром встречается статистически значимо чаще, достигая максимума у пациентов с флегмоной ДПР – 80%. Развитие ССВО коррелирует с продолжительностью лечения, клиническими признаками, характеризующими гнойную рану (периодом купирования боли и гиперемии кожных покровов в области очага, восстановления конфигурации лица, прекращения экссудации и начала роста грануляций). Полученные результаты указывают на наличие взаимосвязи общих и локальных проявлений ИВП челюстно-лицевой области и шеи. Снижение общей резистентности организма способно привести к ухудшению местных клинических проявлений, распространению инфекции и развитию осложнений. В то же время, коррекция общего состояния пациента положительно скажется на динамике инфекционной раны.

При развитии одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи ЛИИО достигает 4,0 (2,5–5,8), ядерный индекс (ЯИ) – 0,08 (0,05–0,12), ИСЛК – 4,2 (2,7–6,1), ИЛГ – 1,70 (1,05–3,04), ИЛСОЭ – 2,9 (1,4–4,6), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) – 17,7 (11,0–32,5).

В подгруппе 1 пациентов контрольной группы ЛИИО составил 3,6 (2,7–5,6), ЯИ – 0,06 (0,03–0,09), ИСЛК – 3,9 (2,7–5,6), ИЛГ – 2,1 (1,5–3,5), ИЛСОЭ – 1,8 (1,1–3,1), ИСНМ – 21,3 (16,0–39,5).

В подгруппе 2 пациентов контрольной группы ЛИИО равнялся 3,8 (2,5–5,2), ЯИ – 0,07 (0,04–0,12), ИСЛК – 4,0 (2,7–5,6), ИЛГ – 1,9 (1,1–3,1), ИЛСОЭ – 2,8 (1,5–4,2), ИСНМ – 16,8 (10,7–36,0).

В подгруппе 3 пациентов контрольной группы ЛИИО был 4,5 (2,5–7,3), ЯИ – 0,09 (0,06–0,10), ИСЛК – 4,8 (2,8–8,0), ИЛГ – 1,5 (0,5–2,7), ИЛСОЭ – 3,7 (2,0–5,9), ИСНМ – 15,6 (9,5–28,0).

В подгруппе 4 пациентов контрольной группы ЛИИО составил 4,6 (2,6–7,3), ЯИ – 0,10 (0,07–0,10), ИСЛК – 4,6 (2,6–8,1), ИЛГ – 1,2 (0,7–2,0), ИЛСОЭ – 3,3 (2,3–5,4), ИСНМ – 16,2 (10,1–29,3).

Сравнение данных интегральных индексов интоксикации у выделенных подгрупп пациентов, которым применялся стандартный комплекс лечебных мероприятий, выявило статистически значимые отличия критерия Kruskal-Wallis Анова по показателям ЯИ ($p=0,02$), ИЛГ ($p=0,01$) и ИЛСОЭ ($p=0,007$).

На основании полученных данных можно отметить, что ЯИ и ИЛСОЭ статистически значимо увеличиваются, а ИЛГ снижается при утяжелении ИВП челюстно-лицевой области и шеи.

Анализ критерия Спирмена обнаружил статистически значимую слабую корреляцию интегральных индексов интоксикации и распространенности инфекционно-воспалительного процесса: r (ЯИ) = 0,24– r (ИЛСОЭ) = 0,24– r (ИЛГ) = - 0,2.

При попарном сравнении интегральных индексов интоксикации пациентов четырех подгрупп контрольной группы наиболее значимые статистические отличия выявлены между показателями 1 и 3 подгруппы: ЯИ $p=0,02$, ИЛГ $p=0,02$, ИЛСОЭ $p=0,003$, а также между показателями 1 и 4 подгруппы: ЯИ $p=0,005$, ИЛГ $p=0,03$, ИЛСОЭ $p=0,007$.

Таким образом, при распространении острого одонтогенного ИВП от периостита челюсти до остеомиелита, осложненного флегмоной дна полости рта, наблюдается изменение показателей лейкоцитарных индексов интоксикации. Наиболее информативными интегральными индексами интоксикации у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи являются ЯИ, ИЛГ и ИЛСОЭ. При этом, ЯИ и ИЛСОЭ статистически значимо увеличиваются, а ИЛГ снижается при утяжелении инфекционно-воспалительного процесса. Индексы ЛИИО, ИСЛК, ИСНМ не имели статистически значимых отличий между подгруппами пациентов с различной распространенностью воспалительного заболевания челюстно-лицевой области.

Биохимический анализ крови пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии, выполненный при поступлении в стационар, выявил некоторые отличия от показателей здоровых лиц. Медианы всех исследованных показателей биохимического анализа крови здоровых лиц, как и показатели пациентов группы контроля, не выходили за рамки нормальных значений. Однако при сравнении показателей пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии и группы эталона выявлена статистически значимое повышение АсАТ у пациентов: эталон – 25,0 (17,0–30,0) Е/л, контроль – 32,0 (25,0–43,0) Е/л, $p=0,001$. При этом, такие показатели, как уровень общего белка (67,0 (64,0–72,0) г/л), уровень глобулина (22,5 (20,0–26,0) г/л) и уровень холестерина (3,95 (3,30–4,70) ммоль/л) у пациентов был ниже, чем у здоровых лиц ($p<0,05$).

Исследование биохимического анализа крови отдельных подгрупп контрольной группы с различной распространенностью воспалительного процесса

позволил выявить увеличение числа показателей, отличных от данных здоровых лиц, по мере увеличения распространенности заболевания. Критерий Kruskal-Wallis обнаружил наличие статистически значимых отличий между следующими показателями БАК четырех подгрупп пациентов: уровень активности АсАТ – $p=0,03$, уровень креатинина – $p=0,01$, уровень общего белка – $p=0,04$, уровень холестерина – $p=0,007$.

Отмечено статистически значимое снижение уровня холестерина в сыворотке крови у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи всех четырех подгрупп. При этом, в подгруппе 1 содержание холестерина (4,3 (3,6–4,9) ммоль/л) было статистически значимо выше, чем у пациентов подгруппы 3 и 4: соответственно, 3,35 (2,90–4,00) ммоль/л, $p=0,01$ и 3,5 (3,0–3,8) ммоль/л, $p=0,02$. У лиц подгруппы 2 данный показатель также был выше, чем у пациентов подгруппы 4 ($p=0,005$). То есть, по мере увеличения распространенности ИВП наблюдалось снижение уровня холестерина в сыворотке крови.

Снижение уровня общего белка в крови наблюдалось только у лиц 2, 3, 4 подгрупп с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространства ($p<0,05$), а у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти данный показатель не имел статистически значимых отличий от показателя здоровых лиц ($p>0,05$). При этом выявлено, что у пациентов контрольной группы подгруппы 4 содержание общего белка статистически значимо ниже, чем у пациентов 1 и 2 подгруппы ($p<0,05$). Следовательно, утяжеление процесса сопровождается снижением уровня общего белка в крови пациентов.

Также в подгруппах 2, 3, 4 отмечено повышение уровня АсАТ в крови относительно здоровых людей ($p<0,05$). У пациентов 4 подгруппы (41,5 (28,0–67,0) Е/л) данный показатель статистически значимо ниже, чем у пациентов 1 и 2 подгруппы, соответственно, 31,0 (22,0–44,0) Е/л, $p=0,03$ и 30,0 (24,0–39,0) Е/л, $p=0,009$. Полученные статистически значимые отличия указывают на рост уровня активности АсАТ в сыворотке крови по мере распространения и утяжеления одонтогенного ИВП челюстно-лицевой области и шеи.

У пациентов 4 подгруппы контрольной группы, выявлено повышение уровня мочевины в крови относительно здоровых лиц: 6,2 (4,2–7,8) ммоль/л, 4,2 (3,5–4,9) ммоль/л, $p=0,007$. Пациенты данной подгруппы характеризовались статистически значимым снижением уровня альбуминов в крови относительно пациентов 1 и 2 подгруппы, а также повышением прямого билирубина относительно пациентов 1 подгруппы ($p<0,05$).

Из представленных данных становится очевидным, что развитие одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи сопровождается рядом изменений биохимических показателей крови. У пациентов по мере увеличения распространенности ИВП отмечено

снижение уровня холестерина. Ранее было установлено, что объем общего холестерина значительно уменьшается на ранних стадиях развития критических состояний. Выявлена взаимосвязь между уровнем холестерина и тяжестью сепсиса [424]. Снижение уровня холестерина в крови можно объяснить повышением содержания провоспалительных цитокинов, однако механизмы гипохолестеринемии при развитии инфекционно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области и шеи остаются до конца неисследованными [425].

При этом у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, по мере увеличения распространенности ИВП, также возрастает уровень активности АсАТ, что может отражать развитие гепатотоксического эффекта у пациентов с исследуемой патологией и ее тяжелыми осложнениями. Также наблюдается снижение уровня содержания общего белка крови, что обусловлено действием токсинов возбудителей, увеличением активности протеолитических ферментов, токсическим действием продуктов распада некротизированных тканей. При развитии флегмоны ДПП отмечено повышение уровня содержания мочевины, что может быть проявлением усиленного катаболизма при развитии тяжелых инфекционных состояний. По мере увеличения распространенности воспалительного процесса показатели БАК больше отклоняются от показателей здоровых лиц, то есть наблюдается отрицательная динамика.

Статистический анализ показателей иммунограммы четырех подгрупп пациентов контрольной группы, выполненный с помощью критерия Kruskal-Wallis Анова, выявил достоверность отличий между подгруппами показателей в первый день лечения: ФИ ($p=0,005$), а также при завершении лечения: IgM ($p=0,008$) и ФЧ ($p=0,000001$).

Сравнение показателей между подгруппами пациентов контрольной группы выявило ряд статистически значимых отличий иммунного статуса в день госпитализации пациентов. Так, показатель ФИ был выше у пациентов 1 подгруппы (81,0 (74,0–92,0)), чем у пациентов 3 подгруппы – 77,0 (68,0–81,0), $p=0,02$ – и 4 подгруппы – 74,0 (64,0–84,0), $p=0,01$. Данный индекс также был статистически значимо выше у лиц подгруппы 2 (82,0 (73,0–88,0)), чем у пациентов в подгруппе 3 ($p=0,008$) и подгруппе 4 ($p=0,01$). Выявлена статистически значимая обратная умеренная корреляция между ФИ в первый день госпитализации пациентов и распространенностью воспалительного процесса ($r=-0,25$). Таким образом, полученные отличия ФИ в начале стационарного лечения пациентов могут указывать на нарушения в системе клеточного иммунитета и снижение устойчивости макроорганизма пациентов с распространенными на два и более клетчаточных пространства челюстно-лицевой области одонтогенными ИВП.

В первый день наблюдения кроме описанной выше корреляции выявлена слабая корреляция распространенности инфекционно-воспалительного процесса с

уровнем содержания в крови уровнем IgG ($r=-0,17$), который имел тенденцию к снижению по мере утяжеления заболевания.

В день завершения лечения выявлен более низкий уровень содержания IgM у пациентов подгруппы 1 группы контроля относительно пациентов подгруппы 2 ($p=0,001$) и относительно пациентов подгруппы 3 ($p=0,007$). Соответственно, подгруппа 1 – 1,1 (0,9–1,7) г/л, подгруппа 2 – 2,0 (1,6–2,3) г/л, подгруппа 3 – 2,2 (1,3–2,4) г/л. Корреляция уровня IgM в крови при завершении лечения с распространенностью воспалительного процесса составила $r=0,33$, и характеризовалась как прямая, умеренная.

При сравнительной оценке показателей иммунограммы пациентов контрольной группы в первый день наблюдений (проба 1) и при завершении наблюдения (проба 2) статистически значимые отличия выявлены в содержании IgM: $p=0,002$. В тоже время при сравнении показателей первого и завершающего дня лечения в отдельных подгруппах выявлены следующие статистически значимые отличия. Подгруппа 2: p (IgM) = 0,001 – подгруппа 3: p (IgG) = 0,02, p (ФЧ) = 0,0009 – подгруппа 4: p (IgM) = 0,02. В подгруппе 1 у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти статистически значимых отличий между показателями первого и завершающего дня лечения определить не представилось возможным.

Таким образом, оценка динамики показателей иммунограммы пациентов контрольной группы в процессе стандартного комплексного лечения указывает на единичные отличия, в то время, как большинство показателей при завершении лечения статистически значимо не отличаются от исходных данных. Это указывает на сохраняющиеся нарушения в системе иммунитета пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи после клинического выздоровления, которые могут стать причиной рецидивов или развития иной патологии на фоне снижения защитных сил макроорганизма, в том числе привести к генерализации инфекционного процесса.

Для оценки изменений иммунного статуса при развитии ИВП выполнен анализ показателей иммунограммы пациентов контрольной группы в сравнении со здоровыми лицами.

В первый день наблюдения между показателями иммунограммы пациентов контрольной группы и здоровых лиц выявлены статистически значимые отличия. Возрастает уровень содержания IgA ($p=0,008$), увеличивается число иммунных комплексов (ИК), $p=0,000001$, снижается ФИ ($p=0,000001$).

Полученные данные указывают на закономерное увеличение числа иммунных комплексов, повышение уровня содержания IgA в сыворотке крови при развитии ИВП челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии. При этом сниженный относительно показателей здоровых лиц фагоцитарный индекс

может указывать на нарушение в системе клеточного иммунитета и являться фактором риска развития и прогрессирования воспалительного процесса.

При завершении лечения уровень всех иммуноглобулинов у пациентов выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), тогда как в пробе 1 отмечено повышение только IgA. Данный факт указывает на постепенный рост уровней IgG и IgM при развитии одонтогенного инфекционно-воспалительного процесса, а также сохранение высокого содержания иммуноглобулинов на фоне клинического выздоровления пациента. При завершении лечения показатели ИК и ФИ пациентов остаются отличными от показателей группы эталона, как и в начале наблюдения: ИК – выше, ФИ – ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), что свидетельствует о сохраняющихся отклонениях системы иммунитета даже при купировании воспалительного процесса челюстно-лицевой области.

Статистически значимые отличия показателей иммунограммы пациентов с одонтогенными ИВП челюстно-лицевой области и шеи от данных здоровых лиц, выявленные как в начале, так и при завершении лечения, указывают на сохранение иммунологических изменений даже после купирования воспалительного процесса на фоне клинического выздоровления.

Детализированный статистический анализ показателей иммунограмм подгрупп пациентов контрольной группы и группы эталона позволил также выявить значимые отличия, как в первый, так и завершающий день наблюдения у пациентов с различной распространенностью ИВП.

Уровень содержания иммуноглобулинов при развитии воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи увеличивается относительно показателей здоровых лиц, причем при прогрессировании и распространении процесса по клетчаточным пространствам наблюдаются более значительные отличия. Так, у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти повышено содержание IgA ($p = 0,007$) и IgG ($p = 0,03$), как и у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства: IgA ($p = 0,01$) и IgG ($p = 0,02$). При этом у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной двух и более клетчаточных пространств, а также у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, уровни содержания всех иммуноглобулинов выше, чем в группе эталона ($p < 0,05$). Интересно отметить, что IgM, который синтезируется в основном при первичном иммунном ответе, у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти и у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, остается без отклонений от показателей здоровых лиц, что можно объяснить наличием очага хронической инфекции и сенсibilизацией организма задолго до развития острого ИВП. Распространение же процесса на два и более клетчаточных пространства приводит к более

значительным изменениям системы резистентности организма, выражающимся в повышении уровня содержания IgA, IgM, IgG.

Во всех подгруппах, независимо от распространенности ИВП, отмечено повышение содержания ИК ($p < 0,05$), что является проявлением ответной реакции макроорганизма на вторжение антигена.

Уровень содержания иммуноглобулинов в пробе 2 пациентов исследуемых подгрупп также характеризуется отклонениями от показателей здоровых лиц, при этом изменения более выражены в подгруппах с большим распространением ИВП. Так, у пациентов с острым одонтогенным периоститом челюсти и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, уровень содержания IgG не имеет статистически значимых отличий от эталона ($p > 0,05$). В тоже время уровень содержания IgA остается повышенным ($p < 0,05$). При завершении лечения у пациентов подгруппы 2 выявлен повышенный уровень IgM ($p < 0,05$), тогда как в начале лечения он не был отличным от показателя здоровых лиц. В 3 и 4 подгруппах у пациентов при завершении лечения уровень всех иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM остается выше, чем в группе эталона. Следовательно, при завершении лечения пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи и шеи уровень иммуноглобулинов отличается от показателей здоровых лиц, что указывает на дисбаланс клинического и иммунологического состояния пациента и свидетельствует о необходимости продолжения реабилитационных мероприятий.

Таким образом, при сравнении показателей иммунограммы пациентов с острыми одонтогенными ИВП различной распространенности и здоровых лиц выявлены существенные отличия, как в начале, так и при завершении лечения. При этом более выраженные отклонения от показателей эталона отмечены в подгруппах пациентов с наиболее распространенными процессами, что согласуется с полученными ранее данными [426].

Для пациентов контрольной группы определен уровень цитокинов ИФ- γ , ФНО- α , ИЛ-8 и ПКТ в сыворотке крови в день госпитализации и при завершении лечения. В первый день исследования он составил 19,5 (11,2–22,6) пкг/мл, при завершении лечения – 15,5 (12,6–22,1) пкг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе эталона, соответственно, p (проба 1) = 0,0009, p (проба 2) = 0,005.

При этом в подгруппах пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей различной распространенности (подгруппа 2, 3, 4), были получены аналогичные результаты. В первый, и в завершающий день лечения уровень ИФ- γ сыворотки крови пациентов была выше, чем в группе эталона ($p < 0,05$). Однако в подгруппе пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти уровень ИФ- γ не отличался от показателей здоровых лиц ни в пробе 1, ни в пробе 2 ($p > 0,05$).

Оценка динамики уровня ИФ- γ проведена путем сравнения показателей пробы 1 и пробы 2, как в контрольной группе, так и ее подгруппах. При этом, в контрольной группе отличий между значениями в начале и в конце лечения выявлено не было ($p>0,05$), что аналогично данным подгруппы пациентов с острым гнойным периоститом челюсти ($p>0,05$). При этом в подгруппах лиц с более распространенными процессами (подгруппа 3 и 4) выявлено снижение уровня содержания ИФ- γ в сыворотке крови при завершении лечения: соответственно, с 20,2 (19,5–22,4) пкг/мл до 19,6 (15,8–21,6) пкг/мл, $p=0,005$, и с 22,6 (17,4–23,7) пкг/мл до 14,8 (11,4–22,3) пкг/мл, $p=0,01$.

Таким образом, уровень ИФ- γ в сыворотке крови повышается при развитии одонтогенного ИВП относительно аналогичного показателя здоровых лиц. При этом на начальных стадиях (периостит) изменения статистически не значимы, а при развитии острого одонтогенного остеомиелита челюсти, осложненного флегмоной прилежащих мягких тканей различной распространенности, содержание ИФ- γ в сыворотке крови выше показателей группы эталона, в том числе, и при завершении лечения, что подтверждает более выраженную активацию иммунного ответа при тяжелых ИВП.

Уровень содержания ФНО- α в пробе 1 контроля составил 2,03 (0,94– 5,02) пкг/мл, что было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц: 0,48 (0,05– 3,70) пкг/мл, $p=0,03$. При завершении лечения данный показатель снижался до 0,53 (0,11–2,06) пкг/мл и не имел отличий от значений эталона ($p>0,05$). В подгруппе 1 и подгруппе 2 не было выявлено статистически значимых отличий от показателей здоровых лиц ни в начале, ни при завершении исследования ($p>0,05$). Однако в подгруппе 3 и 4 у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной двух и более клетчаточных пространств, было определено повышение уровня ФНО- α в первый день лечения относительно группы эталона: соответственно, $p=0,04$ и $p=0,004$. В подгруппе 4 – при развитии флегмоны дна полости рта – отмечено сохранение повышенной концентрации ФНО- α в сыворотке крови относительно здоровых лиц даже при завершении лечения на фоне клинического выздоровления пациента: эталон – 0,48 (0,05–3,70) пкг/мл, подгруппа 4 – 3,60 (1,50–5,43) пкг/мл, $p=0,04$.

Анализ изменений уровня ФНО- α при завершении лечения относительно исходных значений позволил выявить наличие статистически значимого снижения показателя в пробе 2, как в группе в целом, так и отдельно взятых ее четырех подгруппах ($p<0,05$).

Таким образом, уровень содержания ФНО- α в сыворотке крови пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии повышается относительно показателя эталона. При развитии острого одонтогенного остеомиелита, осложненного флегмоной двух и более клетчаточных пространств, а также острого одонтогенного остеомиелита,

осложненного флегмоной ДПР, повышение уровня ФНО- α статистически значимо. У пациентов с флегмоной ДПР данный показатель остается повышенным относительно данных здоровых лиц даже на фоне купирования воспалительного процесса при завершении лечения. Выявлено, что в целом уровень ФНО- α статистически значимо снижается к завершению лечения у пациентов всех исследуемых подгрупп, кроме пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти, у которых изменения уровня ФНО- α выявлены не были.

Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов, получавших стандартный комплекс лечения, в первый день исследования составил 70,06 (47,30–152,85) пкг/мл, что было выше, чем у здоровых лиц: 45,03 (33,70–85,80) пкг/мл, $p=0,04$. Содержание ИЛ-8 в пробе 2 составило 37,80 (28,20–68,65) пкг/мл, что не имело статистически значимых отличий от показателей группы эталона ($p>0,05$). У пациентов с острым одонтогенным периоститом челюсти и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, статистически значимых отличий уровня ИЛ-8 в сыворотке крови от значений эталона выявлено не было, как в пробе 1, так и в пробе 2. Это указывает на отсутствие изменений данного показателя при развитии локальных воспалительных процессов.

В подгруппах пациентов 3 и 4 отмечен более высокий уровень ИЛ-8 относительно здоровых лиц (45,03 (33,70–85,80) пкг/мл): соответственно, 91,65 (66,04–165,28) пкг/мл, $p=0,04$ и 181,7 (142,1–285,2) пкг/мл, $p=0,004$.

Сравнение уровня ИЛ-8 в пробе 1 и пробе 2 выявило его статистически значимое снижение в контроле с 70,06 (47,30–152,85) пкг/мл до 37,80 (28,20–68,65) пкг/мл, $p=0,00000001$. Также и в отдельных подгруппах отмечено понижение концентрации ИЛ-8 к завершению лечения: p (подгруппа 1) = 0,006, p (подгруппа 2) = 0,007, p (подгруппа 3) = 0,0005, p (подгруппа 4) = 0,001.

Таким образом, уровень ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ИВП в целом повышается. Однако статистические изменения относительно показателей здоровых лиц выявлены у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмонами двух и более клетчаточных пространств, а также флегмоной ДПР. При этом определено снижение уровня содержания ИЛ-8 к моменту завершения лечения и купирования воспаления во всех четырех исследуемых подгруппах пациентов.

Содержание ПКТ в сыворотке крови пациентов контрольной группы было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц (0,009 (0,006–0,018) пкг/мл), как в начале лечения – 0,05 (0,02–0,25) пкг/мл, так и при его завершении – 0,038 (0,010–0,130) пкг/мл, $p=0,004$. У пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти отличий уровня ПКТ от эталона выявлено не было. При этом при развитии острого одонтогенного остеомиелита челюсти, осложненного флегмонами прилежащих клетчаточных пространств, отмечено статистически значимое

повышение уровня ПКТ: подгруппа 2 – 0,034 (0,019–0,050) пкг/мл, $p=0,009$, подгруппа 3 – 0,110 (0,064–0,240) пкг/мл, $p=0,001$, подгруппа 4 – 0,41 (0,30–1,15) пкг/мл, $p=0,00007$. У пациентов с флегмоной дна полости рта был повышенным и уровень ПКТ, определенный в завершающий день лечения – 0,09 (0,01–0,16) пкг/мл ($p=0,004$).

Динамика ПКТ у пациентов контроля характеризовалась статистически значимым снижением к завершению лечения ($p=0,0006$). Однако в подгруппах 1 и 2 отличий выявлено не было, тогда как при развитии распространенной на два и более клетчаточных пространства флегмоны (подгруппа 3 и 4) определено снижение ПКТ в пробе 2 относительно пробы 1 ($p=0,02$ и $p=0,005$).

Таким образом, при развитии одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи уровень ПКТ сыворотки крови повышается, что статистически значимо определено в подгруппах пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей (подгруппа 2, 3, 4). При этом у пациентов с флегмоной ДПР уровень ПКТ остается повышенным относительно здоровых лиц даже при завершении курса стационарного лечения. Снижение уровня ПКТ в пробе 2 относительно показателя в первые сутки лечения выявлено у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной двух и более клетчаточных пространств, и у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР. У лиц с острым гнойным периоститом и у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, изменения уровня ПКТ сыворотки крови при завершении лечения выявлены не была.

Таким образом, при развитии одонтогенного ИВП челюстно-лицевой области и шеи уровень ИФ- γ , ФНО- α , ИЛ-8, ПКТ в сыворотке крови повышается относительно здоровых лиц, а ИФ- γ и ПКТ остаются повышенным при завершении лечения. При этом, у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти не выявлено отличий от показателей цитокинов эталона, как и не отмечено изменений к завершению лечения. Исключение составляет показатель уровня ИЛ-8, который достоверно снижался относительно значений, определенных в первые сутки наблюдения. Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, характеризуются повышенным уровнем всех исследованных цитокинов в сыворотке крови, как в начале, так и при завершении лечения, кроме уровня ИЛ-8, определенного в последний день исследования. При этом, ИФ- γ был выше уровня здоровых лиц у всех пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей (подгруппа 2, 3, 4), как в начале, так и при завершении лечения. ФНО- α и ИЛ-8 был выше в начале лечения только у пациентов с распространением флегмон на два и более клетчаточных пространства (подгруппа 3 и 4), а ПКТ – у

всех пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти (подгруппа 2, 3, 4). Следовательно, по мере распространения ИВП челюстно-лицевой области и шеи и шеи изменения цитокинового профиля пациентов усугубляются: в подгруппе 1 – не выявлено отличий от эталона ни в начале, ни при завершении лечения. В подгруппе 4 – все исследованные цитокины характеризовались повышенным уровнем содержания в сыворотке крови, как в пробе 1, так и в пробе 2, кроме нормализующегося показателя ИЛ-8.

Исследование уровня активности эластазы в сыворотке крови пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи позволило выявить статистически значимое повышение данного показателя относительно здоровых лиц, как в первый, так и в завершающий день лечения. Уровень активности эластазы в группе эталона составил 0,09 (0,04–0,17) пкт, в то время как у пациентов в пробе 1 – 0,12 (0,10–0,15) пкт, $p=0,006$, в пробе 2 – 0,11 (0,09–0,15) пкт, $p=0,01$.

Критерий Kruskal-Wallis позволил определить статистически значимые отличия активности эластазы в пробе 1 и пробе 2 между четырьмя подгруппами пациентов контроля с различной распространенностью ИВП ($p<0,05$).

Пациенты с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти характеризовались уровнем активности эластазы, не имеющим статистически значимых отличий ($p>0,05$) от показателя здоровых лиц, как в начале, так и при завершении лечения: проба 1 – 0,10 (0,08–0,11) пкт, проба 2 – 0,11 (0,09–0,13) пкт, эталон – 0,09 (0,04–0,17) пкт. Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства также, как и пациенты с периоститом, имели уровень активности эластазы сыворотки крови, как у здоровых лиц ($p>0,05$): проба 1 – 0,12 (0,10–0,14) пкт, проба 2 – 0,12 (0,08–0,14) пкт. При развитии острого одонтогенного остеомиелита челюсти, осложненного флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, отмечено статистически значимое повышение активности эластазы сыворотки крови в первый день наблюдения: 0,13 (0,12–0,16) пкт, эталон – 0,09 (0,04–0,17) пкт, $p=0,01$. В завершающий день лечения уровень активности эластазы пациентов данной подгруппы снижалась до 0,11 (0,08–0,12) пкт и не имел отличий от значений здоровых лиц ($p>0,05$).

У пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, активность эластазы сыворотки крови была выше, чем у здоровых лиц, как в начале лечения, так и при его завершении. Соответственно показатель группы эталона составил 0,09 (0,04–0,17) пкт, проба 1 – 0,21 (0,16–0,25) пкт, $p=0,0001$, проба 2 – 0,20 (0,15–0,22), $p=0,0009$.

Таким образом, уровень активности эластазы сыворотки крови при развитии ИВП челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии выше показателей здоровых лиц, как в начале, так и при завершении стандартного комплексного лечения. Анализ данного показателя у пациентов с различной

распространенностью одонтогенного воспалительного заболевания выявил, что при развитии острого гнойного периостита и развитии острого остеомиелита, осложненного флегмоной одного клетчаточного пространства, данный показатель не имеет статистически значимых отличий от группы эталона. При развитии более распространенных процессов – острого остеомиелита, осложненного флегмонами 2-4 клетчаточных пространств, а также острого остеомиелита, осложненного флегмоной ДПР, – уровень активности эластазы сыворотке крови возрастает. При этом в подгруппе пациентов с флегмонами ДПР показатель остается повышенным даже при завершении лечения на фоне клинического выздоровления.

Показатели микроциркуляции пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи в сравнении с показателями здоровых лиц представлены на рисунке 19.

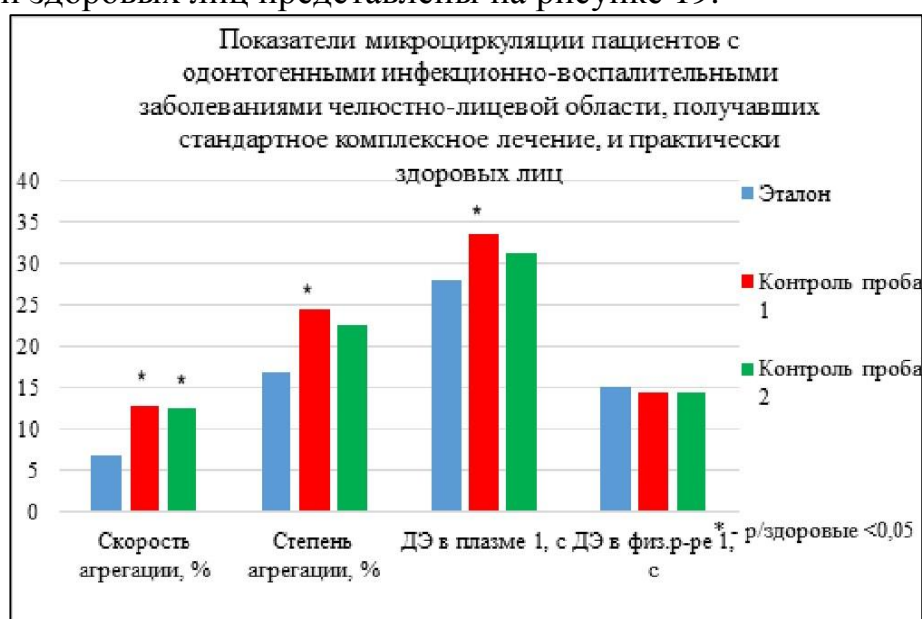


Рисунок 19 – Сравнительная оценка показателей микроциркуляции пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, получавших стандартное комплексное лечение, и практически здоровых лиц.

В первый день лечения у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии скорость агрегации ЛТС составила 12,8 (8,6–21,1) %/мин, что было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц – 7,0 (1,2–18,6) %/мин, $p=0,009$. Степень агрегации у пациентов также была выше, чем у лиц группы эталона: 24,5 (17,8–46,0) % и 16,8 (4,8–29,4) %, $p=0,01$. Деформируемость эритроцитов при развитии ИВП снижалась относительно показателей эталона, что отражалось на длительности ДЭ. Так, продолжительность ДЭ в плазме группы эталона составила 27,9 (25,5–32,6) с, тогда как в контроле в начале лечения данный показатель был статистически значимо выше – 33,6 (28,4–36,5) с, $p=0,003$. При

завершении лечения у пациентов оставался повышенным относительно здоровых лиц показатель скорости агрегации – 12,6 (8,5–18,0) %, $p=0,006$.

Сравнение результатов исследования МЦ пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи в начале и при завершении лечения не выявило статистически значимых отличий ($p>0,05$).

Для оценки выраженности изменений микроциркуляции при развитии воспалительных осложнений челюстно-лицевой области и шеи различной распространенности выполнен анализ показателей МЦ в подгруппах контроля с использованием критерия Kruskal-Wallis. Определено, что имеется статистически значимые отличия между четырьмя подгруппами контрольной группы по следующим показателям в первый день лечения: скорость агрегации ($p=0,001$), степень агрегации ($p=0,007$), ДЭ в плазме ($p=0,003$), ДЭ в физиологическом растворе ($p=0,001$) – при завершении лечения – скорость агрегации ($p=0,006$), степень агрегации ($p=0,004$), ДЭ в плазме ($p=0,0001$). Результаты исследования МЦ пациентов с различной распространенностью ИВП челюстно-лицевой области и шеи в сравнении со здоровыми лицами представлены на рисунке 20.

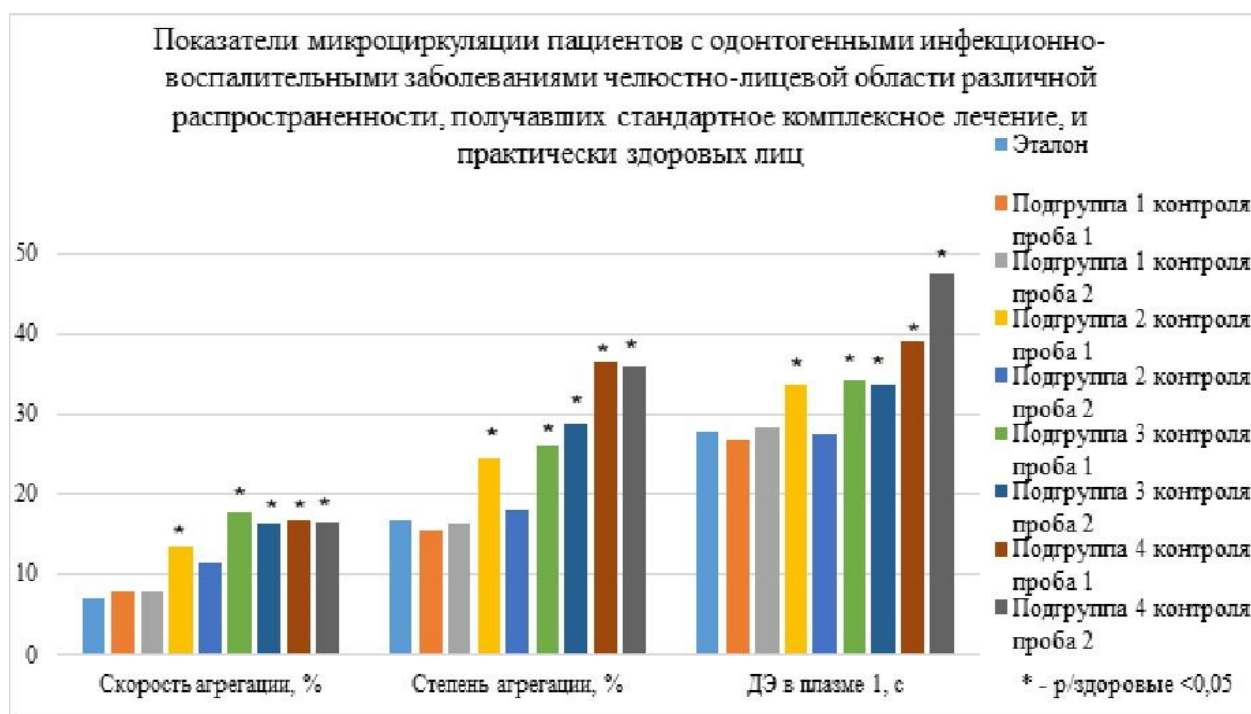


Рисунок 20 – Сравнительная оценка показателей микроциркуляции пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области различной распространенности, получавших стандартное комплексное лечение, и практически здоровых лиц.

Очевидно, что показатели МЦ пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти не отличаются от результатов исследования здоровых лиц ни

в начале, ни при завершении лечения ($p > 0,05$). При развитии острого одонтогенного остеомиелита, осложненного флегмонами прилежащих мягких тканей различной распространенности (подгруппа 2, 3, 4), наблюдаются определенные изменения МЦ, что нашло отражение в повышении степени и скорости агрегации, а также повышении длительности ДЭ в плазме крови в первые сутки госпитализации ($p < 0,05$). При завершении стационарного лечения у пациентов подгруппы 3 и 4, отмечаются аналогичные изменения показателей МЦ, как и в начале лечения: скорость и степень агрегации, длительности ДЭ в плазме выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Таким образом, ИВП челюстно-лицевой области и шеи протекает на фоне нарушения показателей микроциркуляции, а именно, выявлено повышение скорости и степени агрегации, увеличение периода ДЭ. При этом у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти отличий показателей МЦ от значений здоровых лиц выявлено не было, тогда как у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, наблюдалось повышение скорости и степени агрегации, повышение длительности ДЭ. При завершении лечения у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной двух и более клетчаточных пространств, а также у лиц с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной ДПР, выявленные в первый день лечения нарушения МЦ сохраняются при клиническом выздоровлении пациентов.

Содержание ИФ- γ в РЖ пациентов контрольной группы определено в динамике в течение стандартного комплексного лечения, а также выполнено сравнение указанных показателей пациентов со здоровыми лицами.

Уровень содержания ИФ- γ в РЖ пациентов контроля в первый день лечения составила 22,40 (12,45–35,40) пкг/мл, на второй день, то есть после проведения оперативного вмешательства – 24,5 (12,7–33,5) пкг/мл, в пробе 3 – 15,40 (8,76–21,70) пкг/мл и в день завершения курса стационарного лечения (проба 4) – 8,76 (6,70–11,54) пкг/мл. Полученные данные пробы 1 и пробы 2 пациентов были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе эталона – 8,14 (4,30–21,60) пкг/мл. При этом уровень исследуемого показателя в пробе 3 и 4 не имел отличий от значений здоровых лиц ($p > 0,05$), что указывает на нормализацию содержания ИФ- γ в РЖ пациентов по мере купирования острого одонтогенного воспалительного процесса.

Анализ отличий уровня ИФ- γ в РЖ пациентов между показателями разных сроков лечения с помощью критерия Friedman-ANOVA выявил статистически значимые изменения, $p = 0,000001$. При этом попарное сравнение уровня содержания ИФ- γ в РЖ пациентов контроля в отдельные сроки наблюдения (проба 1, 2, 3, 4) позволило определить снижение данного показателя к 4 суткам лечения относительно первых двух суток наблюдения: 1-е сутки – 22,40 (12,45–35,40)

пкг/мл, 2-е сутки – 24,5 (12,7–33,5) пкг/мл, $p=0,009$ – 4-е сутки – 15,40 (8,76–21,70) пкг/мл, $p=0,000001$. Показатель был ниже в пробе 3 и в пробе 4 ($p=0,000001$) относительно уровня ИФ-γ в РЖ в пробе 2. Уровень ИФ-γ в РЖ при завершении лечения также статистически значимо снижался по сравнению с данными 4 суток лечения, соответственно, 8,76 (6,70–11,54) пкг/мл и 15,40 (8,76–21,70) пкг/мл, $p=0,000005$.

Таким образом, в РЖ пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи уровень содержания ИФ-γ повышен относительно данных здоровых лиц в первые и вторые сутки лечения. При завершении лечения данный показатель снижается относительно исходных данных.

Уровень ИФ-γ в РЖ пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти в течение всего периода лечения не имел статистически значимых отличий от показателя здоровых лиц ($p>0,05$). Пациенты 2 подгруппы с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, характеризовались повышенным содержанием ИФ-γ в РЖ в первые и вторые сутки лечения, тогда как на 4-е сутки и при завершении лечения показатель не отличался от данных группы эталона. У пациентов 3 подгруппы с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, уровень ИФ-γ в РЖ был повышенным до 4-х суток лечения, а у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, – в течение всего периода лечения (рисунок 21).

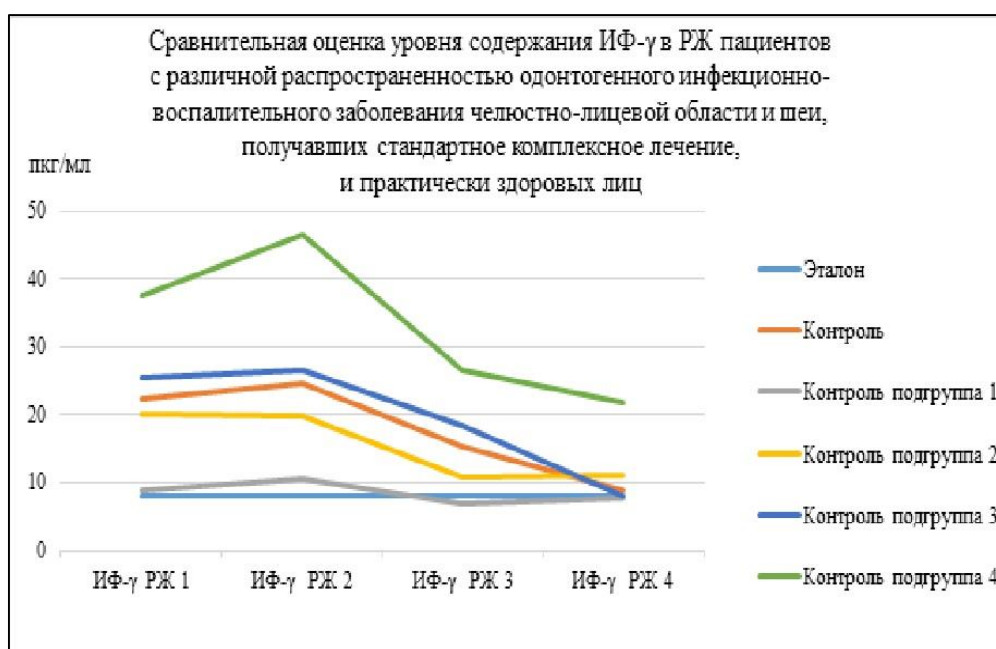


Рисунок 21 – Сравнительная оценка уровня содержания ИФ-γ в РЖ пациентов с различной распространенностью одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи, получавших стандартное комплексное лечение, и практически здоровых лиц.

Уровень ФНО-α в РЖ пациентов контрольной группы в первые сутки лечения составил 15,4 (11,5–18,9) пкг/мл, на вторые сутки – 15,4 (10,6–22,4) пкг/мл, на 4-е сутки – 14,3 (7,0–21,6) пкг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе эталона, соответственно, $p=0,0004$, $p=0,002$, $p=0,02$. При завершении лечения данный показатель составил 8,76 (6,70–11,50) пкг/мл, что не отличалось от значений здоровых лиц – 7,65 (6,40–9,70) пкг/мл, $p>0,05$.

Анализ отличий уровня содержания ФНО-α в РЖ на разных сроках лечения пациентов с помощью критерия Friedman-ANOVA выявил статистически значимые изменения ($p<0,05$). Использование критерия Wilcoxon для попарного сравнения результатов определения ФНО-α в РЖ в разные сроки наблюдения позволило выявить статистически значимое снижение исследуемого показателя в пробе 4 относительно пробы 1, $p=0,00001$. В пробе 3 и пробе 4 определен более низкий уровень ФНО-α, чем на 2-е сутки лечения пациентов, соответственно, $p=0,0001$ и $p=0,0000001$.

Пациенты подгруппы 1 с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти не имели отличий от здоровых лиц по уровню содержания ФНО-α в РЖ ($p>0,05$). При развитии острого одонтогенного остеомиелита челюсти, осложненного флегмоной одного клетчаточного пространства, отмечается повышение данного показателя в 1-е и 2-е сутки лечения. При развитии острого одонтогенного остеомиелита челюсти, осложненного флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, уровень ФНО-α в РЖ повышен в течение первых четырех суток лечения. У пациентов 4 подгруппы с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, данный показатель статистически значимо выше, чем у здоровых лиц в течение всего периода исследования ($p<0,05$).

Очевидно, что уровень содержания ФНО-α в РЖ пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии выше относительно показателей здоровых лиц в течение первых четырех суток лечения, а при завершении лечения – не имеет отличий. При этом по мере купирования воспаления отмечается снижение ФНО-α в РЖ относительно первых суток лечения (рисунок 22).

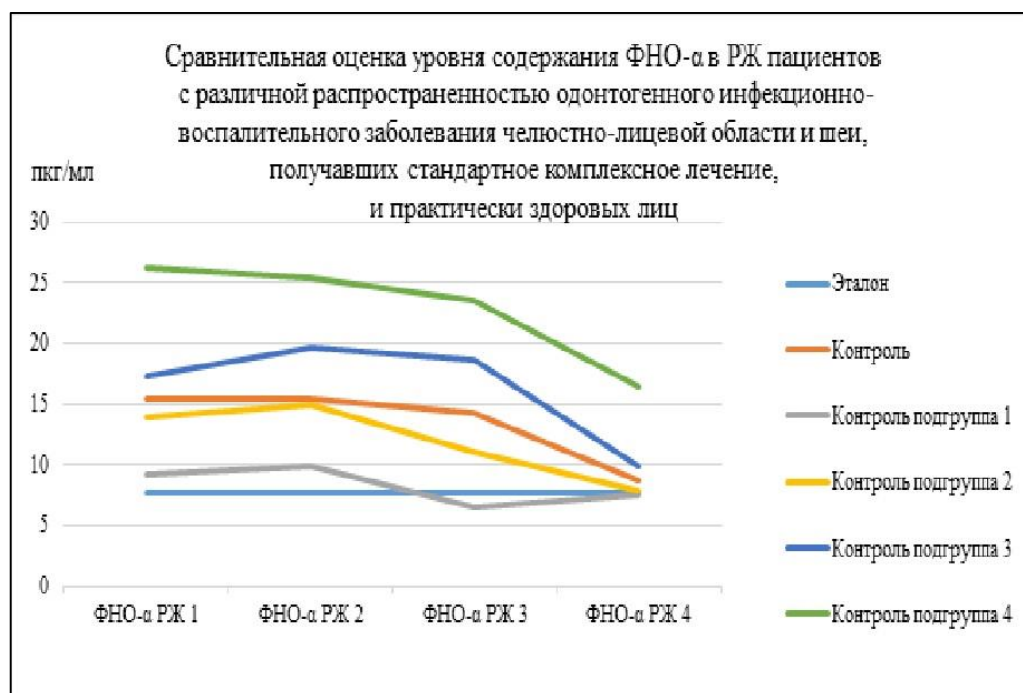


Рисунок 22 – Сравнительная оценка уровня содержания ФНО- α в РЖ пациентов с различной распространенностью одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи, получавших стандартное комплексное лечение, и практически здоровых лиц.

Уровень содержания ИЛ-8 в РЖ пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи, получавших стандартный комплекс лечебных мероприятий, составил: проба 1 – 221,6 (154,4–311,2) пкг/мл, проба 2 – 247,2 (176,5–351,4) пкг/мл, проба 3 – 220,4 (140,4–323,4) пкг/мл, проба 4 – 130,2 (108,4–212,5) пкг/мл. На всех сроках лечения, за исключением пробы 4, уровень ИЛ-8 был статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ($p > 0,05$).

Анализ отличий уровня ИЛ-8 в РЖ пациентов при различных сроках лечения с помощью критерия Friedman-ANOVA выявил статистически значимые изменения, $p = 0,000001$. После ПХО инфекционно-воспалительного очага данный показатель статистически значимо повышался относительно первых суток, $p = 0,0008$, а к 4-м суткам данный показатель статистически значимо снижался относительно уровня 2-х суток ($p = 0,001$). При завершении лечения уровень содержания ИФ- γ в РЖ пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи был статистически значимо ниже, чем показатели, полученные при 1-х, 2-х, 4-х сутках наблюдения ($p < 0,05$). Таким образом, уровень ИЛ-8 в РЖ пациентов контрольной группы выше, чем у здоровых лиц в течение первых четырех суток лечения. К моменту клинического выздоровления он не отличается от показателя здоровых лиц. Динамика данного показателя характеризуется его повышением на 2-е сутки

лечения и снижением при завершении лечения, что отражает динамику течения воспалительного процесса.

Пациенты с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти не отличаются от здоровых лиц по уровню ИЛ-8 в РЖ в течение всего периода лечения ($p>0,05$). Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, характеризовались более высоким, чем в эталоне, уровнем содержания данного показателя в 1-е и 2-е сутки лечения. Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, имели повышенный уровень ИЛ-8 в РЖ до 4-х суток лечения, а пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР – в течение всего периода наблюдения (рисунок 23).

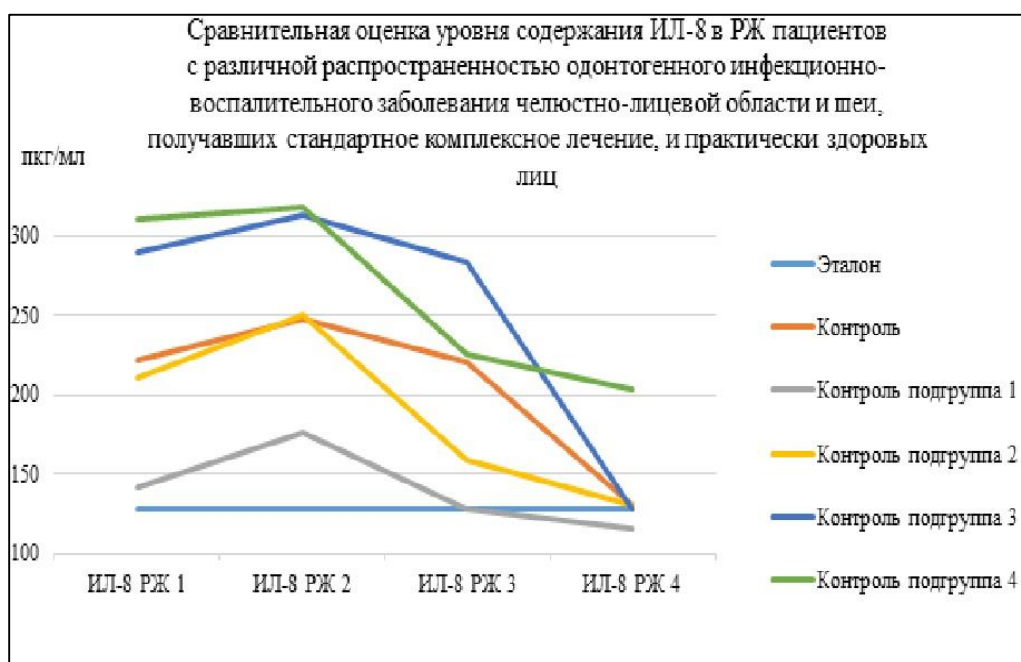


Рисунок 22 – Сравнительная оценка уровня содержания ИЛ-8 в РЖ пациентов с различной распространенностью одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи, получавших стандартное комплексное лечение, и практически здоровых лиц.

Таким образом, у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии уровень цитокинов в РЖ повышен относительно здоровых лиц в течение первых и вторых суток лечения. На 4-е сутки отмечен более высокий уровень содержания в ротовой жидкости ИЛ-8 и ФНО- α . При этом к моменту завершения лечения и купирования воспаления уровень цитокинов снижается до значений здоровых лиц, что позволяет сделать заключение о возможности его использования как дополнительного теста диагностики, прогнозирования и оценки эффективности лечения у данной категории пациентов.

Уровень активности эластазы РЖ контрольной группы пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии, получавших стандартный комплекс лечебных мероприятий, составил: 1-е сутки лечения – 0,004 (0,002–0,010) пкт, 2-е сутки лечения – 0,005 (0,004–0,008) пкт, 4-е сутки лечения – 0,001 (0,0006–0,003) пкт, при завершении лечения – 0,0004 (0,0001–0,0030) пкт. Данный показатель в группе эталона составил 0,0007 (0,0002–0,0020) пкт. В первые двое суток (проба 1 и проба 2) у пациентов уровень активности эластазы РЖ был статистически значимо выше, чем у здоровых лиц: $p=0,00000001$. Использование критерия Friedman ANOVA при сравнении уровня активности эластазы РЖ пациентов четырех подгрупп контроля позволило выявить наличие статистически значимых различий между показателями пациентов с различной распространенностью ИВП челюстно-лицевой области и шеи ($p=0,0003$). У пациентов всех четырех подгрупп, получавших стандартный комплекс лечебных мероприятий, отмечено статистически значимое повышение уровня активности эластазы РЖ в 1-е и 2-е сутки лечения относительно показателей здоровых лиц ($p<0,05$). В подгруппе 3 и 4 с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной двух и более клетчаточных пространства, выявлен статистически значимо более высокий показатель и на 4-е сутки лечения. При завершении стандартного лечения у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной ДПР, данный показатель был статистически значимо ниже значений группы эталона ($p=0,04$), что представлено на рисунке 24.

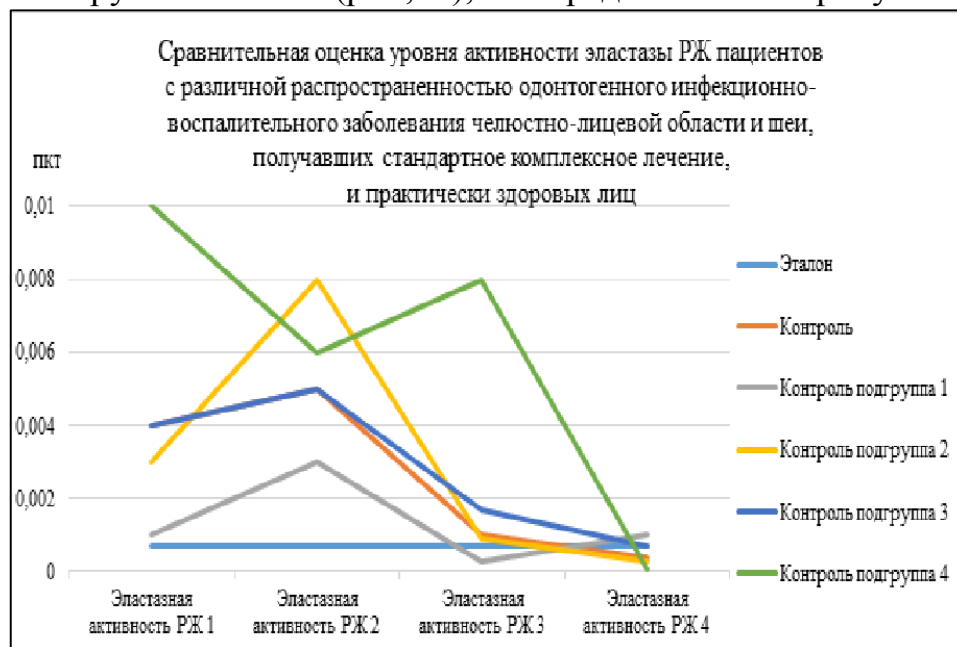


Рисунок 24 – Сравнительная оценка уровня активности эластазы РЖ пациентов с различной распространенностью одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи, получавших стандартное комплексное лечение, и практически здоровых лиц.

Таким образом, инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии сопровождаются повышением уровня активности эластазы РЖ у пациентов всех подгрупп с различной распространенностью ИВП, тогда как активность эластазы сыворотки крови повышена только у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмонами двух и более клетчаточных пространств (подгруппа 3 и 4). Уровень активности эластазы РЖ к моменту завершения стационарного лечения не отличается от показателей эталона, за исключением подгруппы 4 (пациентов с флегмонами ДПР), где исследуемый показатель сохраняется повышенным в течение более длительного срока (до 4-х суток включительно), а при завершении лечения достигает значительно более низкого уровня, чем значения здоровых лиц ($p < 0,05$). Этот факт может быть обусловлен истощением выделяемой нейтрофилами эластазы на фоне ее длительной активной продукции при тяжелом воспалительном процессе. Это, в свою очередь, может указывать на снижение защитных механизмов пациента при клиническом выздоровлении и высокой степени риска развития другой патологии.

Пациенты контрольной группы характеризовались высоким уровнем активности МПО ротовой жидкости в 1-е сутки лечения 9,5 (5,8–16,6) Unit, на 2-е сутки – 19,2 (8,9–46,9) Unit, на 4-е сутки – 6,5 (5,6–11,9) Unit, при завершении лечения – 4,9 (4,5–5,8) Unit. В группе здоровых лиц уровень активности МПО составил 4,6 (4,4–5,3) Unit, что было статистически значимо ниже, чем у пациентов в 1-е, 2-е и 4-е сутки лечения.

При этом критерий Kruskal-Wallis позволил выявить наличие статистически значимых различий между показателями уровня активности МПО ротовой жидкости в 1, 2, 3 и 4 пробах у четырех подгрупп пациентов с различной степенью распространенности ИВП челюстно-лицевой области: p (проба 1) = 0,0000001, p (проба 2) = 0,002, p (проба 3) = 0,001, p (проба 4) = 0,01. Корреляция уровня активности МПО ротовой жидкости на каждом из сроков исследования с распространенностью ИВП характеризовалась как статистически значимая, положительная, умеренная ($r = 0,4-0,63$). Это указывает на диагностическую значимость показателя уровня активности МПО ротовой жидкости и убеждает в возможности его использования как дополнительного теста для оценки распространенности ИВП челюстно-лицевой области и шеи.

У пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти (подгруппа 1) показатели уровня активности МПО в течение всего периода наблюдения были статистически значимо ниже, чем у пациентов 2, 3, 4 подгрупп ($p > 0,05$), за исключением отсутствия его отличий при завершении лечения от показателя подгруппы 2.

Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, в сравнении с пациентами с

острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, имели статистически значимо более низкие значения уровня активности МПО ротовой жидкости только при завершении лечения. При этом показатели пациентов подгруппы 2 были ниже данных пациентов подгруппы 4 ($p < 0,05$) в течение всего периода исследования.

Пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, не имели статистически значимых отличий уровня активности МПО ротовой жидкости в пробах 1, 2, 3, 4 от пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР ($p > 0,05$).

В 1-е и 2-е сутки лечения пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи уровень активности МПО ротовой жидкости статистически значимо повышался относительно показателей здоровых лиц независимо от распространенности процесса ($p < 0,05$). На 4-е сутки лечения уровень активности МПО был выше относительно эталона у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространства различной распространенности, а у лиц с острым гнойным периоститом челюсти не отличался от данных здоровых лиц. У пациентов 3 и 4 подгруппы (лиц с флегмонами двух и более клетчаточных пространств), уровень активности МПО ротовой жидкости оставался выше эталона даже при завершении стационарного лечения ($p < 0,05$), что указывает на отсутствие полного восстановления параметров гомеостаза организма.

Статистический сравнительный анализ показателей МПО четырех исследуемых проб РЖ (Friedman-Anova) выявил отличия между пробами во всех подгруппах пациентов – $p < 0,05$. Обнаружено статистически значимое повышение уровня активности МПО ротовой жидкости пациентов всех подгрупп на 2-е сутки лечения, то есть после проведения ПХО гнойного очага ($p < 0,05$). На 4-сутки лечения уровень активности МПО статистически значимо снижался во всех четырех подгруппах относительно показателя 2-х суток. Также в подгруппах пациентов 1, 2, 3 при завершении стационарного лечения данный показатель был ниже, чем в 1-е и 2-е сутки лечения ($p < 0,05$). При этом в подгруппе 4 не отмечено статистически значимого снижения уровня активности МПО ротовой жидкости при завершении лечения относительно начальных сроков – 1-х и 2-х суток наблюдения.

Представленные результаты позволяют заключить, что уровень активности МПО ротовой жидкости при одонтогенных ИВП челюстно-лицевой области и шеи повышается относительно показателей здоровых лиц у пациентов с различной распространенностью процесса. При этом было определено, что наиболее значимое повышение данного показателя выявляется у пациентов с более распространенным патологическим процессом. После проведения оперативного вмешательства

уровень активности МПО повышался у пациентов всех четырех исследуемых подгрупп. При завершении стационарного лечения у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной ДПР, сохранялось повышенное значение показателя, в то время, как во всех остальных подгруппах пациентов он не отличался от значений здоровых лиц, что указывает на сохраняющиеся нарушения механизмов резистентности организма у пациентов с тяжелыми ИВП челюстно-лицевой области и шеи (рисунок 25).

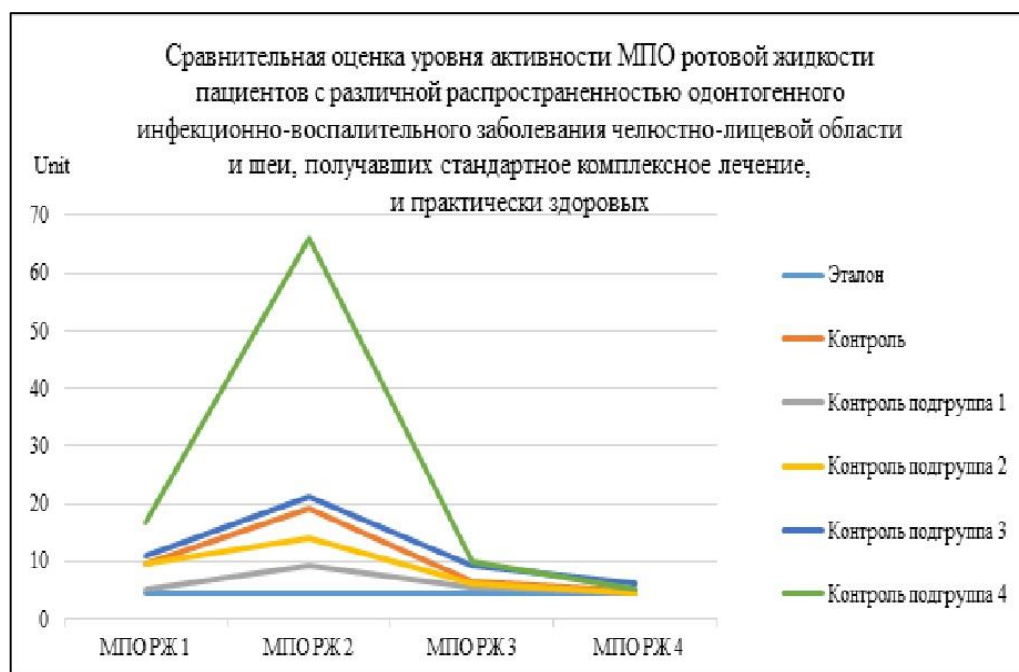


Рисунок 25 – Сравнительная оценка уровня активности МПО ротовой жидкости пациентов с различной распространенностью одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи, получавших стандартное комплексное лечение, и практически здоровых лиц.

Таким образом, в результате исследования клинико-лабораторных показателей пациентов с острыми одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи в динамике имеются основания заключить, что стандартный комплекс лечения, применяемый к наблюдавшимся пациентам, не позволяет в полной мере восстановить гомеостаз их организма к моменту завершения стационарного лечения и требует дополнительного проведения реабилитационных мероприятий на амбулаторном уровне. Это представляет собой фактическое объективное основание для разработки рационального направленного лечебно-реабилитационного комплекса, который позволит эффективно и в короткие сроки восстановить не только нарушенные заболеванием функции организма пациента, но и максимально выравнять

параметры его гомеостаза, что будет иметь определенный социально-экономический эффект.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

Для оценки эффективности включения электрорефлексотерапии в комплексное лечение пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи выполнено сравнительное сопоставление клинических показателей пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавшие стандартный комплекс лечения, и лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная оценка клинических показателей пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ.

Клинические показатели	Наблюдаемые группы пациентов и показатель достоверности при сравнительной оценке клинических показателей		
	Контрольная группа	Основная группа	p
t тела, °C	37,8 (37,7–38,0)	38,0 (37,5–38,4)	>0,05
ЧСС, ударов в минуту	84,0 (77,0–92,0)	86,5 (75,0–100,0)	>0,05
ЧД, в минуту	17,0 (17,0–18,0)	17,5 (17,0–21,0)	>0,05
Купирование боли, сутки	8,0 (7,0–9,0)	6,0 (5,0–7,0)	0,00005
Восстановление конфигурации лица, сутки	9,0 (7,0–10,0)	6,0 (6,0–8,0)	0,0007
Отсутствие гиперемии, сутки	7,0 (5,0–9,0)	5,5 (5,0–6,0)	0,04
Отсутствие гнойной экссудации, сутки	7,0 (5,0–9,0)	6,0 (5,0–6,0)	0,02
Определение роста грануляций, сутки	8,0 (6,0–10,0)	7,0 (6,0–7,0)	0,02

Максимальная температура тела, ЧСС и ЧД у пациентов сравниваемых групп не имели статистически значимых отличий, тогда как клинические признаки гнойной раны при включении в лечебный комплекс ЭРТ отличались положительными изменениями относительно показателей пациентов со стандартным лечением: в более ранние сроки (6,0 (5,0–7,0) суток) купировалась боль при пальпации очага воспаления, на 6,0 (6,0–8,0) сутки восстанавливалась конфигурация лица, гиперемия кожи и гнойная экссудация из раны прекращались раньше, соответственно на 1,5 и 1 сутки, а рост грануляций определялся раньше – уже на 7,0 (6,0–7,0) сутки, $p < 0,05$. При определении продолжительности заболевания до поступления в стационар, длительности периода стационарного лечения и продолжительности АБТ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ, установлено снижение продолжительности лечения, которая составила 8,0 (7,0–10,0) суток, относительно продолжительности лечения пациентов со стандартным комплексным лечением – 10,0 (8,0–12,0) суток. Сокращение продолжительности АБТ было статистически значимым относительно показателя лиц со стандартным комплексным лечением, соответственно: 7,0 (7,0–9,0) суток и 9,0 (7,0–11,0) суток, $p = 0,01$. Период развития заболевания до поступления в стационар у сравниваемых групп пациентов не отличался ($p > 0,05$) (рисунок 26).

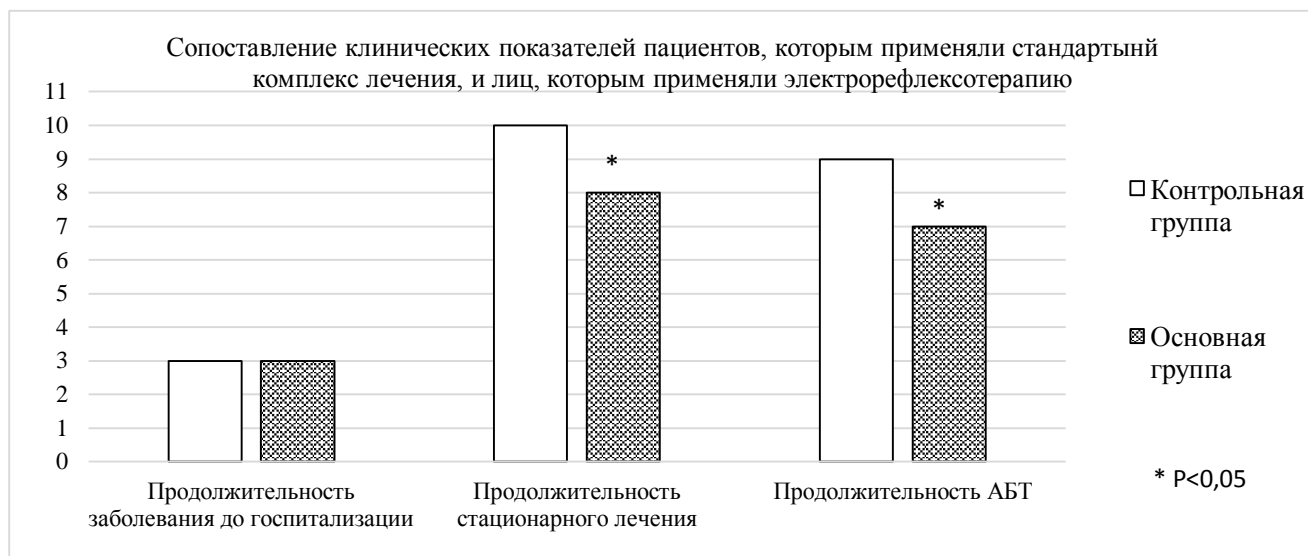


Рисунок 26 – Продолжительность заболевания до поступления пациентов в стационар, период лечения и длительность АБТ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ.

В ходе исследований определена способность возбудителей, выделенных от пациентов основной группы, формировать биопленку в 96-луночковом полистироловом планшете. Масса формируемой *P. aeruginosa* БП составила 25,4 (25,0–25,4) мкг/лунку, *S. aureus* – 21,8 (21,0–21,8) мкг/лунку, *S. pyogenes* – 10,5 (9,0–10,5) мкг/лунку, *S. epidermidis* – 11,2 (10,5–11,9) мкг/лунку, что не имело статистически значимых отличий от показателей пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения.

В основной группе лейкоцитарные индексы интоксикации не имели статистически значимых отличий от группы пациентов, получавших стандартный комплекс лечения, и были равны: ЯИ 0,08 (0,04–0,13), ИЛГ 2,4 (1,3–3,4), ИЛСОЭ 3,1 (1,9–6,2), ЛИИО 2,85 (2,60–5,40), ИСЛК 3,0 (2,7–5,7), ИСНМ 14,0 (9,4–29,6).

Биохимические показатели пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавшие стандартный комплекс лечения, и пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, в день поступления в стационар не имели статистически значимых отличий и характеризовались более низким относительно здоровых лиц уровнем холестерина, 4,0 (3,7–4,7) ммоль/л, $p=0,003$.

Показатели микроциркуляции у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, в первый и завершающий дни лечения не отличались друг от друга ($p>0,05$). Отличия от группы эталона обеих сравниваемых групп пациентов независимо от состава комплексов примененного лечения заключались в более высокой скорости и степени агрегации ЛТС, а также повышении длительности ДЭ в плазме крови ($p<0,05$) в пробе 1. При завершении лечения у пациентов контроля отмечены аналогичные отличия от показателей здоровых лиц, в то время как у пациентов основной группы ДЭ в плазме составила 30,3 (29,3–36,0) с и не имела статистически значимых отличий от эталона, $p>0,05$, а скорость и степень агрегации ЛТС оставались повышенными, соответственно, 11,6 (3,2–37,0) %/мин и 24,8 (12,5–66,5) %, $p<0,05$. Результаты исследования показателей МЦ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, представлены на рисунке 27.

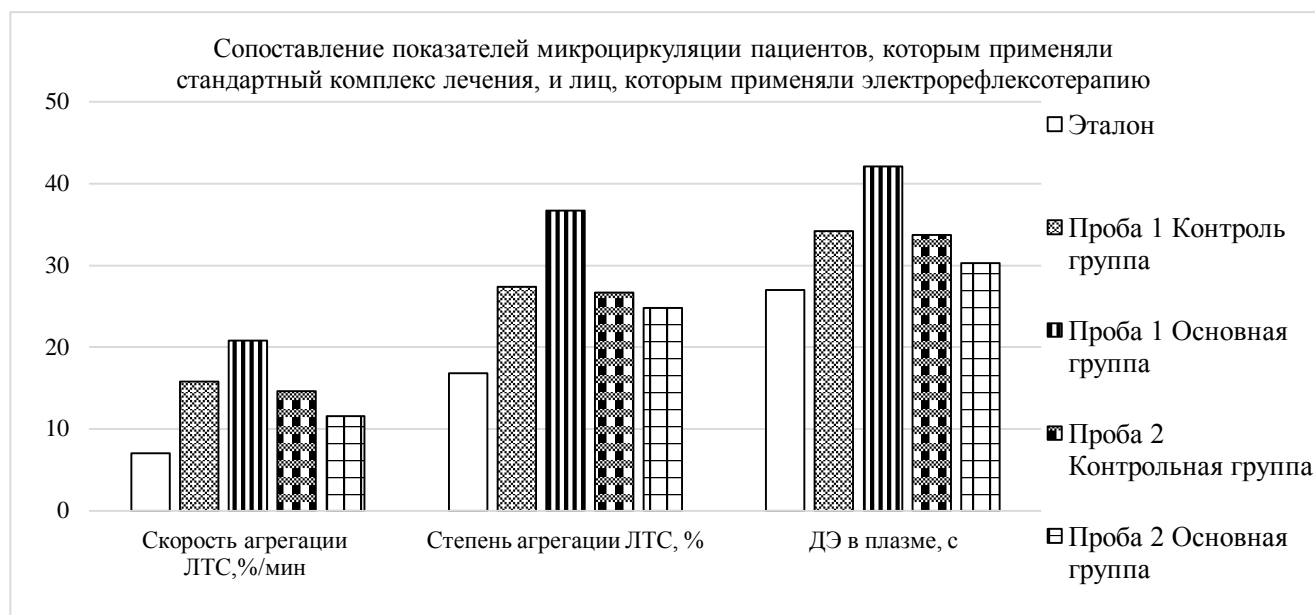


Рисунок 27 – Показатели МЦ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ.

Таким образом, при поступлении в стационар пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, не зависимо от последующего лечения имели одинаковые исходные показатели лейкоцитарных индексов интоксикации, биохимического анализа крови, показатели МЦ. Данные результаты сравниваемых групп пациентов имели статистически значимы отличия от показателей здоровых лиц, характерные для пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи. При завершении лечения применение ЭРТ не позволило достичь нормализации всех исследованных показателей микроциркуляции, только ДЭ в плазме крови не отличалась от данных эталона. Влияние ЭРТ на деформируемость эритроцитов может быть обусловлено усилением локального кровотока.

Показатели иммунограммы пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, в первый день лечения не имели статистически значимых отличий. При завершении лечения уровни содержания IgG, IgA и IgM в крови лиц основной группы были статистически значимо ниже, чем у пациентов контроля, соответственно, 12,0 (9,2–13,7) г/л, 2,2 (1,8–2,6) г/л, 1,3 (0,9–1,6) г/л, $p < 0,05$.

Сопоставление иммунограмм двух сравниваемых групп в день поступления пациентов в стационар с показателями здоровых лиц выявил ряд характерных для инфекционно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области и шеи изменений: повышение уровня ИК, снижение ФИ. При этом при завершении лечения пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, характеризовались отсутствием статистически значимых отличий от показателей здоровых лиц ($p>0,05$). В то же время пациенты со стандартным комплексным лечением имели более высокие значения IgA, ИК и более низкий ФИ относительно эталона ($p<0,05$). Это доказывает положительный эффект ЭРТ на систему иммунитета пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи.

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов основной группы в день поступления составил: γ -ИФ 24,4 (12,8–29,2) пкг/мл, ИЛ-8 97,0 (71,0–117,5) пкг/мл, ФНО- α 3,3 (2,2–5,4) пкг/мл, ПКТ 0,18 (0,12–0,31) пкг/мл; при завершении лечения γ -ИФ 15,0 (12,2–18,9) пкг/мл, ИЛ-8 34,5 (27,7–39,3) пкг/мл, ФНО- α 0,50 (0,20–0,85) пкг/мл, ПКТ 0,02 (0,01–0,03) пкг/мл, что не имело статистически значимых отличий от пациентов контроля, $p>0,05$. Относительно уровней цитокинов в сыворотке крови здоровых лиц пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, не зависимо от последующего лечения в первый день госпитализации имели более высокое содержание γ -ИФ, ИЛ-8, ФНО- α , ПКТ ($p<0,05$). При завершении лечения пациенты сравниваемых групп не имели статистически значимых отличий уровней ИЛ-8, ФНО- α , ПКТ от показателей группы эталона, а уровень содержания γ -ИФ оставался повышенным. Следовательно, полученные данные не дают основания говорить о влиянии ЭРТ на цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи.

Уровень активности эластазы сыворотки крови пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, при поступлении в стационар составил 0,15 (0,07–0,21) пкт, в день завершения лечения – 0,09 (0,06–0,22) пкт. В начале лечения и по его завершению у пациентов, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, уровень активности эластазы не имел статистически значимых отличий от показателей пациентов со стандартным лечением ($p>0,05$). В сравнении с показателями здоровых лиц у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, не зависимо от дальнейшего лечения, при поступлении был выявлен более высокий уровень активности эластазы относительно группы эталона ($p<0,05$). При этом при завершении лечения у пациентов, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, отличий данного показателя от значений здоровых лиц (0,09 (0,04–0,17) пкт) не

было, тогда как при стандартном комплексном лечении уровень активности эластазы оставался повышенным. Следовательно, ЭРТ способствует нормализации указанного показателя сыворотки крови (рисунок 28).

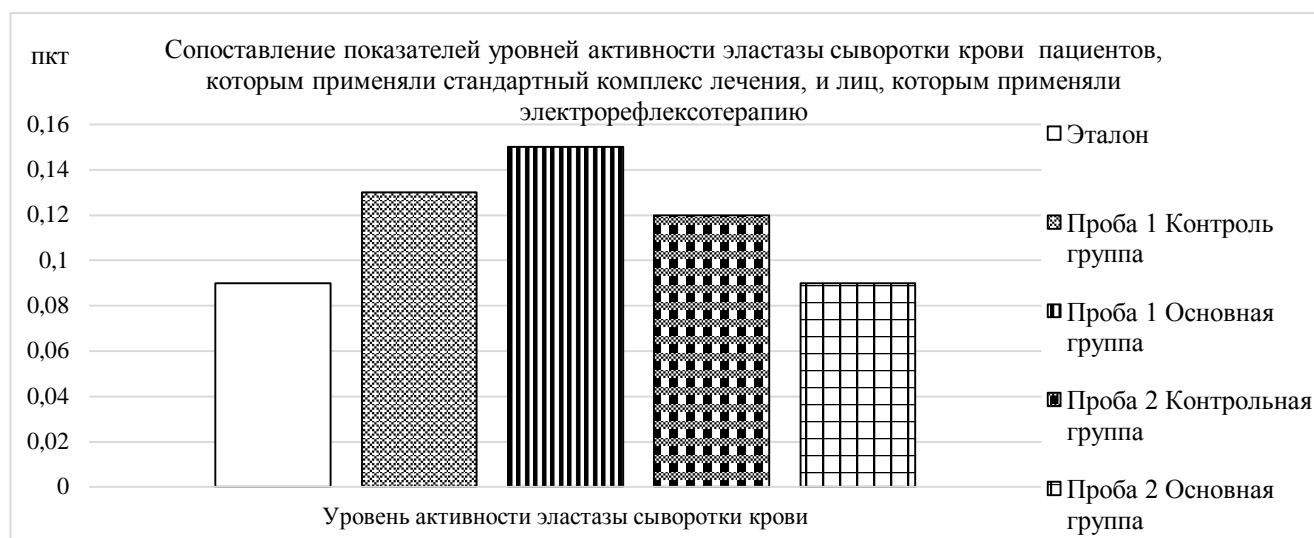


Рисунок 28 – Показатели уровня активности эластазы сыворотки крови пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ.

Таким образом, лабораторные показатели сыворотки крови пациентов основной группы с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, при поступлении в стационар не имели отличий от пациентов контроля и характеризовались отклонениями от показателей здоровых лиц, присущими ИВП челюстно-лицевой области и шеи. При завершении лечения у пациентов, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ, в отличие от лиц со стандартным лечением, все исследованные показатели иммунограммы, ДЭ в плазме и активность эластазы не имели статистически значимых отличий от показателей здоровых лиц, что дает основание заключить о позитивном влиянии электрорефлексотерапии. ЭРТ позволяет нормализовать иммунологические факторы организма пациента за счет системного воздействия, при этом улучшение показателя деформируемости эритроцитов можно объяснить действием на локальном уровне на микрореологические свойства крови.

Результаты исследования лабораторных показателей РЖ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, также позволили выявить ряд положительных изменений у пациентов, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ.

Уровень цитокинов γ -ИФ, ИЛ-8 и ФНО- α в ротовой жидкости пациентов основной группы в день поступления составил 24,6 (18,8–30,9) пкг/мл, 246,0 (183,2–293,8) пкг/мл, 15,8 (13,1–22,2) пкг/мл и не имел статистически значимых отличий от контроля в течение всего периода наблюдения, за исключением более низкого уровня γ -ИФ в день завершения лечения (7,07 (5,70–10,02) пкг/мл, $p=0,04$).

В сравнении с уровнем содержания цитокинов в РЖ здоровых лиц уровень γ -ИФ, ИЛ-8 и ФНО- α у пациентов основной группы, при завершении лечения не имел отличий ($p>0,05$), тогда как у пациентов со стандартным комплексным лечением содержание ФНО- α было выше, чем у здоровых лиц на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 29).

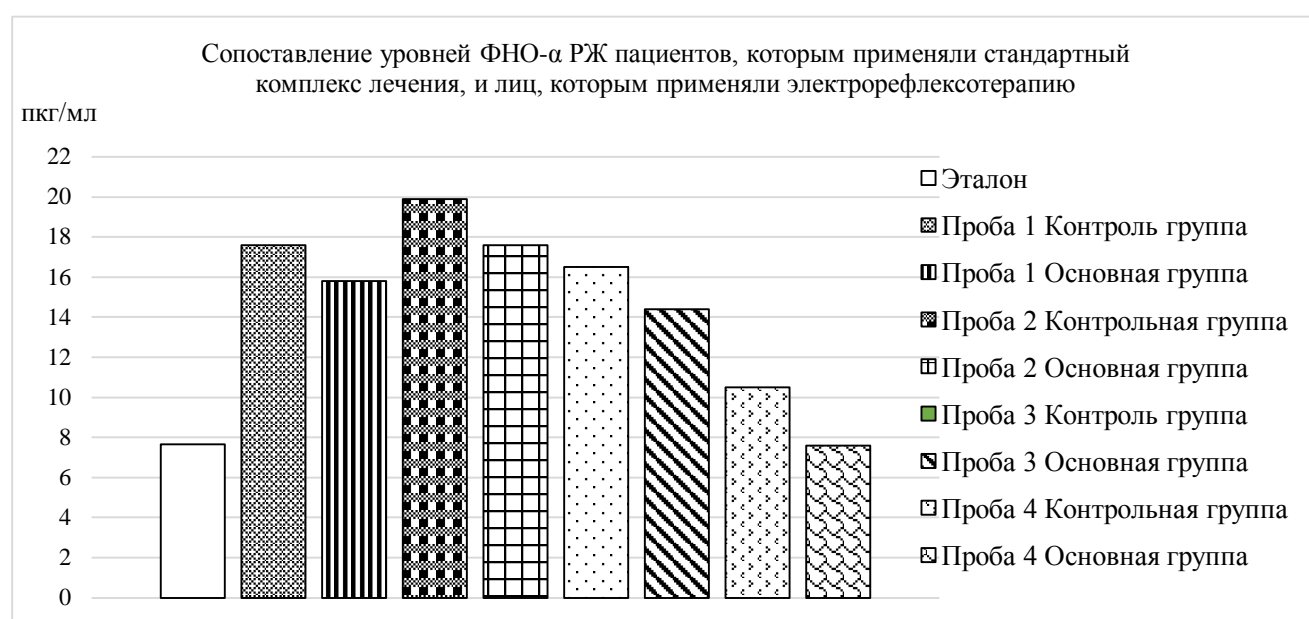


Рисунок 29 – Показатели уровня ФНО- α ротовой жидкости пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ.

Таким образом, уровень содержания ФНО- α в РЖ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ, в отличие от пациентов со стандартным лечением, при его завершении не имел отличий от показателей здоровых лиц. Следовательно, локальное иммуномодулирующее действие ЭРТ отражается на цитокиновом профиле ротовой жидкости, позволяя нормализовать γ -ИФ, ИЛ-8 и ФНО- α .

Уровень активности эластазы РЖ пациентов при развитии острого одонтогенного остеомиелита челюсти, осложненного флегмоной прилежащих

мягких тканей, в 1-е, 2-е, 4-е сутки и при завершении лечения с включением ЭРТ составил 0,006 (0,003–0,007) пкт, 0,005 (0,003–0,006) пкт, 0,001 (0,001–0,003) пкт и 0,0010 (0,0007–0,0010) пкт, что не имело статистически значимых отличий от показателей контроля.

В сравнении со здоровыми лицами пациенты с исследуемой патологией, в лечебный комплекс которых включена ЭРТ, как и пациенты со стандартным комплексным лечением характеризовались более высоким уровнем активности эластазы РЖ в 1-е, 2-е и 4-е сутки лечения ($p < 0,05$). При завершении лечения обе группы пациентов не имели статистически значимых отличий по данному показателю от показателя группы эталона ($p > 0,05$).

Таким образом, уровень активности эластазы РЖ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ, как и у пациентов со стандартным лечением, повышен в течение первых четырех суток, а при завершении лечения снижается до уровня здоровых лиц.

Уровень активности миелопероксидазы РЖ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ, составил: проба 1 – 10,3 (9,5–11,8) Unit, проба 2 – 19,7 (15,9–22,1) Unit, проба 3 – 7,3 (5,3–9,2) Unit, проба 4 – 4,6 (3,0–4,8) Unit, что не имело статистически значимых отличий от показателей контроля в течение первых четырех суток лечения ($p > 0,05$). При завершении лечения отмечен более низкий уровень активности МПО у лиц, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ.

При этом в сравнении со здоровыми лицами пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, не зависимо от примененного комплекса лечения характеризовались более высоким уровнем активности МПО ротовой жидкости на протяжении первых четырех суток и отсутствием статистически значимых отличий при завершении лечения.

Таким образом, исследованные лабораторные показатели РЖ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена ЭРТ, характеризуются положительными отличиями относительно лиц, получавших стандартный комплекс лечебных мероприятий. Так, уровень ФНО- α в РЖ при завершении лечения не имел отличий от показателей здоровых лиц. Уровень активности МПО в РЖ по завершению комплексного лечения с применением ЭРТ был ниже, чем у пациентов группы контроля. Полученные данные указывают на положительное действие ЭРТ на показатели резистентности ротовой жидкости.

Таким образом, включение ЭРТ в схему комплексного лечения пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной

прилежащих мягких тканей, приводит к нормализации показателей иммунного статуса в сыворотки крови и ротовой жидкости в более ранние сроки относительно стандартного комплексного лечения, улучшает деформируемость эритроцитов за счет воздействия на микрореологические свойства крови, приводит к уменьшению продолжительности лечения до 8 суток, обеспечивает сокращение затрат на лечение пациентов. Это дает основание рекомендовать метод электрорефлексотерапии, предложенный авторами, к более широкому использованию в послеоперационном периоде у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия представляет собой динамично развивающуюся отрасль медицины. Постоянно разрабатываются и внедряются новые методы профилактики, прогнозирования, диагностики и лечения инфекционно-воспалительных процессов одонтогенной этиологии.

Включение электрорефлексотерапии в схему комплексного лечения пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, нормализует показатели иммунного статуса в сыворотки крови и ротовой жидкости в более ранние сроки относительно стандартного лечения, способствует улучшению деформируемости эритроцитов за счет воздействия на микрореологические свойства крови. При этом наблюдается сокращения срока лечения пациентов данной категории на 2 суток. Экспериментальное подтверждение эффективности электрорефлексотерапии основано на сокращении сроков очищения и заживления гнойной раны.

Полученные результаты позволяют рекомендовать электрорефлексотерапию для включения в комплекс лечебных мероприятий при развитии одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.

Библиографический список

1. Бажанов, Н. Н. Стоматология : учебник / Н. Н. Бажанов. – М. : ГОЭТАР-МЕД, 2002. – 304 с.
2. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / Н. Н. Бажанов [и др.] ; под ред. А. Г. Шаргородского. – М. : Медицина, 1985. – 352 с.
3. Робустова, Т. Г. Хирургическая стоматология / Т. Г. Робустова. – М. : Медицина, 2000. – 688 с.
4. Агапов, В. С. Пути совершенствования методов лечения больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / В. С. Агапов, И. А. Пиминова // Образование, наука и практика в стоматологии : тез. докл. Всерос. II науч.-практ. конф. – СПб. : Человек, 2005. – С. 16–17.
5. Козлов, В. А. Стоматология : учебник для мед. вузов и последипломной подготовки специалистов / В. А. Козлов. – СПб. : СпецЛит, 2003. – 477 с.
6. Харитонов, Ю. М. Лечение гнойных очагов у больных острым одонтогенным сепсисом / Ю. М. Харитонов, Р. Н. Киков // Нижегород. мед. журн. – 2003. – С. 273–275.
7. Чуйкин, С. В. Анализ полиморфных локусов цитокинов у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / С. В. Чуйкин, С. В. Викторов, Э. К. Хуснутдинова // Мед. генетика. – 2011. – № 11. – С. 34–39.
8. Ковалева, Н. С. Инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: аспекты клиники, микробиологии, фармакотерапии / Н. С. Ковалева, А. П. Зузова // Фарматека. – 2011. – № 18. – С. 34–38.
9. Недосейкина, Т. В. Современные направления комплексного лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи / Т. В. Недосейкина, А. А. Глухов, Н. Г. Коротких // Фундам. исследования. – 2014. – № 4. – С. 641–646.
10. Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world / S. Gupta [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. – 2018. – Vol. 22 (2). – P. 239–244.
11. Шулаков, В.В. Воспалительные заболевания черепно-лицевой области и патогенетическое обоснование их лечения с применением медицинского озона / В.В. Шулаков : автореф. ... дис. д.м.н. : 14.00.21. – М., 2014. – 46 с.
12. Ten years of descending necrotizing mediastinitis: management of 23 cases / F. Roccia [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – № 65(9). – P. 1716–24.
13. Черешнев, В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В. А. Чернышов, Е. Ю. Гусев // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361–368.
14. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 18–24.
15. Ксембаев, С. С. Острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстей. Диагностика и лечение ангио- и остеогенных нарушений / С. С. Ксембаев, И. Г. Ямашев. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 128 с.
16. Лекции по иммунологии / А. Н. Маянский. – Нижний Новгород : НГМА, 2003. – 271 с.
17. C-reactive protein concentration as a prognostic factor for inflammation in the management of odontogenic infections / R. Mirochnik [et al.] // British Journal of Oral and Maxillofacial Surg. – 2017. – Vol. 55 (10). – P. 1013–1017.
18. Davey, M. E. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics / M. E. Davey, G. A. O'Toole // Microbiology and Molecular Biology Reviews Dec. – 2000. – Vol. 64, № 4. – P. 847–867.
19. Armbruster, C. R. New insight into the early stages of biofilm formation / C. R. Armbruster, M. R. Parsek // PNAS. – 2018. – № 115 (17). – P. 4317–4319.
20. Сидоренко, С. В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека / С. В. Сидоренко // Инфекция в хирургии. – 2004. – № 2 (3). – С. 16–20.
21. Mismatched rNMPs in DNA are mutagenic and are targets of mismatch repair and RNases / Y. Shen [et al.] // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2011. – № 19 (1). – P. 98–104.
22. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo / S. C. Davis [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2008. – № 16 (1). – P. 23–29.
23. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis / T. Bjarnsholt [et al.] // Wound Repair Regen. – 2008. – № 16. – P. 2–10.
24. Balk, R. A. Severe sepsis and septic shock. Definitions, Epidemiology and Clinical Manifestations / R. A. Balk // Crit. Care Clin. – 2000. – Vol. 16, № 2. – P. 214–226.
25. Incidence and management of severe odontogenic infections – a retrospective analysis from 2004 to 2011 / D. Opitz [et al.] // J. Cranio-Maxillo-Fac Surg. – 2015. – № 43 (2). – P. 285–289.

26. Oral soft tissue infections: causes, therapeutic approaches and microbiological spectrum with focus on antibiotic treatment / C. Gotz [et al.] // *J. Cranio-Maxillo-Fac Surg.* – 2015. – Vol. 43, № 9. – P. 1849–1854.
27. Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010 / P. I. Eke [et al.] // *J. Dent. Res* 91. – P. 914–920.
28. Wang, J. A five-year retrospective study of odontogenic maxillofacial infections in a large urban public hospital / J. Wang, A. Ahani, M. A. Pogrel // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2005. – № 34(6). – P. 646–649.
29. Prakash, S. Dental abscess: A microbiological review / S. Prakash, K. Prakash // *Dent Res. J.* – 2013. – № 10(5). – P. 585–591.
30. Flynn, T. R. Severe odontogenic infections, Part 2: prospective report II / T. R. Flynn // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2006. – № 64. – P. 1104–1113.
31. Клинический анализ заболеваемости одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области, по данным отделения челюстно-лицевой хирургии клиник Самарского государственного медицинского университета / И. М. Байриков [и др.] // *Международ. журн. приклад. и фундам. исследований.* – 2014. – № 11. – С. 100–104.
32. Карпов, С. М. Иммунологическая реактивность у больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями / С. М. Карпов, Е. М. Мосиенко // *Клин. неврология.* – 2009. – № 2. – С. 3–5.
33. Тер-Асатуров, Г. П. Некоторые вопросы патогенеза одонтогенных флегмон / Г. П. Тер-Асатуров // *Стоматология.* – 2005. – Т. 84, № 1. – С. 20–27.
34. Chronic suppurative osteomyelitis of mandible: a case report / H. Mehra [et al.] // *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* – 2013. – № 6 (3). – P. 197–200.
35. Настуева, А. М. Оценка риска развития осложнений при одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваниях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17, 14.01.14 / А. М. Настуева. – Нальчик, 2016. – 21 с.
36. Фармакоэкономический анализ терапии одонтогенного остеомиелита / Д.В. Козин [и др.] // *Изв. высших учеб. заведений. Поволж. регион. Мед. науки.* – 2010. – № 2 (14). – С. 85–91.
37. Походенько-Чудакова, И. О. Оптимизация подходов к интубации пациентов с разлитыми инфекционно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Г. В. Янкович, Е. В. Рудая // *Медицина критических состояний. Перспективы, проблемы, решения : сб. ст.* – Екатеринбург : Бонум, 2006. – С. 111–115.
38. Походенько-Чудакова, И. О. Рефлексотерапия в комплексном лечении одонтогенных абсцессов челюстно-лицевой области : моногр. / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова. – Минск : Изд. центр БГУ, 2011. – 133 с.
39. Jimenez, M. F. Source control in the management of sepsis / M. F. Jimenez, J. C. Marshall // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 49–62.
40. Majesci, J. A. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis / J. A. Majesci, J. W. Alexander // *Am. J. Surg.* – 1983. – Vol. 145, № 6. – P. 784–787.
41. Перепелицын, В. Н. Ранняя диагностика и комплексное лечение острого гнойного медиастинита / В. Н. Перепелицын, М. А. Огородников // *Материалы 3-го конгр. ассоц. хирургов.* – М., 2007. – С. 121–122.
42. Pappa, H. Mediastinitis from odontogenic infection. A case report / H. Pappa, D. C. Jones // *Br. Dent. J.* – 2005. – Vol. 198, № 9. – P. 547–548.
43. Матрос-Таранец, И. Н. Анализ летальности больных острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / И. Н. Матрос-Таранец, О. Л. Слободяник, И. А. Шубмессер // *Арх. клин. и эксперим. медицины.* – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 24–27.
44. Клиническое руководство: диагностика, прогнозирование и лечение тяжелых осложнений инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и шеи: монография / И. О. Походенько-Чудакова [и др.] ; под ред. И. О. Походенько-Чудаковой. – Минск : Изд. центр БГУ, 2016. – 398 с.
45. Hudson, J.W. Osteomyelitis of the jaws: a 50-year per-spective / J.W. Hudson // *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* – 1993. – № 51 (12). – P. 1294–1301.
46. Дурново, Е. А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учетом иммунореактивности организма / Е. А. Дурново. – Н. Новгород : Изд-во Нижегород. госмедакадемии, 2007. – 196 с.
47. Царев, В. Н. Выявление маркеров пародонтопатогенных бактерий у пациентов с инфекционным эндокардитом / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Н. А. Саркисян // *Рос. стоматол. журн.* – 2009. – №2. – С. 32–34.

48. Тарасенко, С. В. Клинико-микробиологическое обоснование профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой хирургии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / С. В. Тарасенко. – М., 2002. – 49 с.
49. Тобоев, Г. В. Клинико-морфологические характеристики регенераторной активности мягких тканей в лечении больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области : автореф. ... дис. канд. мед. наук : 14.01.14 / Г. В. Тобоев. – М., 2010. – 30 с.
50. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults / B. J. Keijser [et al.] // J. Dent. Res. – 2008. – Vol. 87. – P. 1016–1020.
51. Odontogenic infections: Microbiology and management / Rashi Bahl [et al.] // Contemp. Clin. Dent. – 2014. – № 5(3). – P. 307–311.
52. Avila, M. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest / M. Avila, D. M. Ojcius, Ö. Yilmaz // DNA Cell. Biol. – 2009. – № 28(8). – P. 405–411.
53. Тимофеев, А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. – Киев : Червона Рута-Туре, 2002. – 1024 с.
54. Куонг, В. В. Современный взгляд на этиологию и патогенез одонтогенных абцессов и флегмон челюстно-лицевой области / В. В. Куонг, Д. С. Аветиков, С. Б. Кравченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, вып. 2. – С. 107.
55. Шулаков, В. В. Видовые и количественные характеристики микробных ассоциаций, выделенных из очагов челюстно-лицевой области при вялотекущих абсцессах / В. В. Шулаков, М. П. Порфприадис, В. Н. Царев // Кафедра. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 38–42.
56. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова [и др.]. – М., 2004. – 157 с.
57. Чувилкин, В. И. Микробиологическое обоснование и оценка эффективности применения новых антибактериальных и антисептических препаратов для профилактики и лечения воспалительных осложнений при стоматологической имплантации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21, 03.00.07 / В. И. Чувилкин. – М., 2000. – 26 с.
58. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
59. Алексеева, Ю. В. Этиологическая диагностика и оптимизация лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области на основании определения генетических маркеров микроорганизмов возбудителей / Ю. В. Алексеева : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21, 03.00.07. – М., 2005. – 24 с.
60. Зузова, А. П. Инфекции полости рта и челюстно-лицевой области / А. П. Зузова, А. С. Забелин // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии ; под ред. Н. Козлова. – М. : Боргес, 2002. – С. 203–211.
61. Tice, A. D. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis / A. D. Tice, P. A. Hoaglund, D. A. Shoultz // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – № 51. – P. 1261–68.
62. Дмитриева, Н. В. Превентивное применение антибиотиков в терапевтической клинике / Н. В. Дмитриева, Н. Н. Петухова // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 9. – С. 20–23.
63. Geographic variations in garenoxacin (BMS 284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000) / J. T. Kirby [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2002. – № 43(4). – P. 303–09.
64. Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections / M. Sakamoto [et al.] // Oral Microbiology and Immunology. – 2006. – Vol. 21. – P. 112–122.
65. Rocas, I. N. Root canal microbiota of teeth with chronic apical periodontitis / I. N. Rocas, J. F. Jr. Siqueira // J Clin Microbiol. – 2008. – № 46. – P. 3599–3606.
66. Siqueira, J. F. Jr. The microbiota of acute apical abscesses / J. F. Jr. Siqueira, I. N. Rocas // J Dent Res. – 2009. – № 88. – P. 61–65.
67. Robertson, D. The microbiology of the acute dental abscess / D. Robertson, A. J. Smith // J. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 58, №2. – P. 155–162.
68. Белобородова, Н. В. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии / Н. В. Белобородова, И. Т. Байрамов // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 11. – С. 44–59.
69. Donlan, R. M. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / R. M. Donlan, J. W. Costerton // Clinical Microbiology Reviews. – 2002. – Vol. 15, №. 2. – P. 167–193
70. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J. W. Costerton [et al.] // Science. – 1999. – № 284. – P. 1318–1322.
71. Froeliger, E. H. Streptococcus parasanguis Fimbria-Associated Adhesin FapI Is Required for Biofilm Formation / E. H. Froeliger, P. Fives-Taylor // Infection and Immunity. – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 2512–2519.

72. Способность возбудителей флегмон мягких тканей формировать биопленки / С. Б.Фадеев [и др.] // Инфекция в хирургии. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 41–44.
73. Edwards, R. Bacteria and wound healing / R. Edwards, K. G. Harding // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2004. – № 17 (2). – P. 91–96.
74. Bacteria on catheters in patients undergoing peritoneal dialysis / M. Pihl [et al.] // Peritoneal Dialysis Inter. – 2011. – № 33(1). – P. 51–59.
75. Monds, R. D. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review / R. D. Monds, G. A. O'Toole // Trends Microbiol. – 2009. – № 17. – P. 73–87.
76. Simmons, W. L. Mycoplasma biofilms ex vivo and in vivo / W. L. Simmons, K. Dybvig // FEMS Microbiol. Lett. – 2009. – Vol. 295, № 1. – P. 77–81.
77. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation / B. Vu [et al.] // Molecules. – 2009. – Vol. 14, № 7. – P. 2535–2554.
78. Dufour, D. Bacterial biofilm: structure, function, and antimicrobial resistance / D. Dufour, V. Leung, C.M. Lévesque // Endodontic Topics. – 2010. – Vol. 22 (1). – P. 2–16.
79. Extracellular matrix structure governs invasion resistance in bacterial biofilms / C. D. Nadell [et al.] // The ISME Journal. – 2015. – № 9 (8). – P. 1700–9.
80. Sutherland, I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework / I. Sutherland // Microbiology. – 2001. – № 147. – P. 3–9.
81. Flemming, H. C. The biofilm matrix / H. C. Flemming, J. Wingender // Nat Rev Microbiol. – 2010. – № 8. – P. 623–633.
82. DeKievit, T. R. Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / T.R. DeKievit // Environ Microbiol. – 2008. – № 11. – P. 279–288.
83. Inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulator QscR / H. B. Liu [et al.] // Biotechnol Bioeng. – 2010. – № 106. – P. 119–126.
84. Dickschat, J. S. Quorum sensing and bacterial biofilms / J. S. Dickschat // Nat Prod Rep. – 2010. – № 27. – P. 343–69.
85. McDougald, D. Bacterial quorum sensing and interference by naturally occurring biomimics / D. McDougald, S. A. Rice, S. Kjelleberg // Anal Bioanal Chem. – 2007. – № 387. – P. 445–453.
86. Vendeville, A. Making “sense” of metabolism: autoinducer-2, LuxS and pathogenic bacteria. Nature reviews / A. Vendeville // Microbiology. – 2005. – № 3. – P. 383–96.
87. Steinmoen, H. Induction of natural competence in *Streptococcus pneumoniae* triggers lysis and DNA release from a subfraction of the cell population / H. Steinmoen, E. Knutsen, L. S. Håvarstein // Proc Nat Acad Sci USA. – 2002. – № 99. – P. 7681–86.
88. Zhu, P. Recent Progresses on AI-2 Bacterial Quorum Sensing Inhibitors / P. Zhu, M. Li // Curr. Med. Chem. – 2012. – № 19. – P. 174–86.
89. Marsh, P. D. Dental plaque as a microbial biofilm / P. D. Marsh // Caries Research. – 2004. – № 38. – P. 204–211.
90. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults / B. J. Keijser [et al.] // Journal of Dental Research. – 2008. – № 87. – P. 1016–1020.
91. Madianos, P. N. Generation of inflammatory stimuli: How bacteria set up inflammatory responses in the gingival / P. N. Madianos, Y. A. Bobetsis, D. F. Kinane // Journal of Clinical Periodontology. – 2005. – № 32. – P. 57–71.
92. Takahashi, N. Caries ecology revisited: Microbial dynamics and the caries process / N. Takahashi, B. Nyvad // Caries Research. – 2008. – № 42. – P. 409–418.
93. Periodontitis: An archetypical biofilm disease / C. Schaudinn [et al.] // Journal of American Dental Association. – 2009. – № 140. – P. 978–986.
94. Distel, J.W. Biofilm formation in medicated root canals / J. W. Distel, J. F. Hatton, M. J. Gillespie // J. Endod. – 2002. – № 28 (10). – P. 689–93.
95. Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after “one-visit” endodontic treatment / P. N. Nair [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2005. – № 99 (2). – P. 231–52.
96. Ricucci, D. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings / D. Ricucci, J. F. Siqueira // J. Endod. – 2010. – № 36 (8). – P. 1277–88.
97. Biofilm-Forming Capacity on Clinically Isolated *Streptococcus constellatus* from an Odontogenic Subperiosteal Abscess Lesion / T. Yamanaka [et al.] // J Bacteriol Parasitol. – 2013. – № 4. – P. 160.
98. Potential role of biofilms in deep cervical abscess / J. G. May [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2014. – № 78(1). – P. 10–13.

99. Пронина, Е. А. Формирование бактериальных биопленок под воздействием электромагнитного излучения / Е. А. Пронина, И. Г. Швиденко, Г. М. Шуб // *Фундам. исследования*. – 2010. – № 10. – С. 40–45.
100. Henrici, A. T. Studies off reshwater bacteria: I. A direct microscopic technique. / A. T. Henrici // *J. Bacteriol.* – 1933. – № 25. – P. 277–287.
101. Costerton, J. W. How bacteria stick / J. W. Costerton, G. G. Geesey, K. J. Cheng // *Sci. Am.* – 1978. – № 238. – P. 86–95.
102. McBain, A. J. In vitro biofilm models: an overview / A. J. McBain // *Adv. Appl. Microbiol.* – 2009. – № 69. – P. 99–132.
103. Coenye, T. In vitro and in vivo model systems to study microbial biofilm formation / T. Coenye, H. J. Nelis // *J. Microbiol. Methods*. – 2010. – № 83. – P. 89–105.
104. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci / S. Stepanovic [et al.] // *APMIS*. – 2007. – № 115. – P. 891–899.
105. Berry, R. E. Urothelial cultures support intracellular bacterial community formation by uropathogenic *Escherichia coli* / R. E Berry, D. J. Klumpp, A. J. Schaeffer // *Infect. Immun.* – 2009. – № 77. – P. 2762–2772.
106. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa / M. M. Harriott [et al.] // *Microbiology*. – 2010. – № 156. – P. 3635–3644.
107. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window / R. D. Wolcott [et al.] // *J. Wound Care*. – 2010. – № 19. – P. 320–328.
108. Elevated incidence of dental caries in a mouse model of cystic fibrosis / M. A. Catalan [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – № 6 (1). – P. 1–5.
109. Role of *Porphyromonas gingivalis* phosphoserine phosphatase enzyme SerB in inflammation, immune response, and induction of alveolar bone resorption in rats / B. Bainbridge [et al.] // *Infect. Immun.* – 2010. – № 78. – P. 4560–4569.
110. Комплексный подход к изучению биопленок микроорганизмов методом атомно-силовой микроскопии / П. С. Ерохин [и др.] // *Изв. Сарат. ун-та*. – 2012. – Т. 12 (1). – С. 42–46.
111. Spring constants and adhesive properties of native bacterial biofilm cells measured by atomic force microscopy / C. B. Volle [et al.] // *Coll. Surf. B Biointerfaces*. – 2008. – Vol. 67, № 1. – P. 32–40.
112. A two-step procedure for automatic and accurate segmentation of volumetric CLSM biofilm images / J. Yerly [et al.] // *J Microb Meth.* – 2007. – № 70. – P. 424–433.
113. Bioluminescent imaging of bacterial biofilm infections in vivo / L. Jagath [et al.] // *Meth Molecul Biol.* – 2008. – № 431. – P. 225–39.
114. Fluorescence «in situ» hybridization for the detection of biofilm in the middle ear and upper respiratory tract mucosa / L. Nistico [et al.] // *Auditory and Vestibular Research: Methods and Protocols*. – 2008. – № 493. – P. 191–213.
115. Лямин, А. В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы / А. В. Лямин, Е. А. Боткин, А. В. Жестков // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 17–22.
116. Davies, D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents / D. Davies // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2003. – № 2 (2). – P. 114–122.
117. Survival strategies of infectious biofilms / C. A. Fux [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2005. – № 13 (1). – P. 34–40.
118. Lewis, K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells / K. Lewis // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2008. – № 322. – P. 107–131.
119. Antibiotic resistance of bacterial biofilms / N. Hoiby [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2010. – № 35. – P. 322–332.
120. Effect of pulsed ultrasound in combination with gentamicin on bacterial viability in biofilms on bone cements in vivo / G. T. Ensing [et al.] // *J Appl Microbiol.* – 2005. – № 99(3). – P. 443–448.
121. The combination of ultrasound with antibiotics released from bone cement decreases the viability of planktonic and biofilm bacteria: an in vitro study with clinical strains / G. T. Ensing [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – № 58(6). – P. 1287–1290.
122. Treatment of Biofilm Infections on Implants with Low-frequency Ultrasound and Antibiotics / C. John [et al.] // *Am. J. Infect. Control*. – 2005. – № 33 (2). – P. 78–82.
123. Fey, P. D. Modality of bacterial growth presents unique targets: How do we treat biofilm-mediated infections? / P. D Fey // *Curr. Opin Microbiol.* – 2010. – № 13. – P. 610–615.

124. Yamanaka, M. Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis / M. Yamanaka, K. Hara, J. Kudo // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2005. – Vol. 71. – P. 7589–7593.
125. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis* K. Kalishwaralal [et al.] // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2010. – № 79. – P. 340–344.
126. Nanoparticle silver ion coatings inhibit biofilm formation on titanium implants / K. D. Secinti [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2011. – № 18. – P. 391–395.
127. Antibacterial and anti-biofilm effects of cathelicidin peptides against pathogens isolated from cystic fibrosis patients / A. Pompilio [et al.] // *Peptides.* – 2011. – № 32. – P. 1807–1814.
128. Kharidia, R. The activity of a small lytic peptide PTP-7 on *Staphylococcus aureus* biofilms / R. Kharidia, J. F. Liang // *J. Microbiol.* – 2011. – № 49. – P. 663–668.
129. Abedon, S. T. Phage therapy pharmacology / S. T. Abedon, C. Thomas-Abedon // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2010. – № 11. – P. 28–47.
130. Antibacterial and biofilm removal activity of a podoviridae *Staphylococcus aureus* bacteriophage SAP-2 and a derived recombinant cell-wall-degrading enzyme / J. S. Son [et al.] // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2010. – № 86. – P. 1439–1449.
131. Genomic characterization of two *Staphylococcus epidermidis* bacteriophages with anti-biofilm potential / D. Gutiérrez [et al.] // *BMC Genomics.* – 2012. – № 13. – P. e228.
132. Yan, J. Bacteriophage polysaccharide depolymerases and biomedical applications / J. Yan, J. Mao, J. Xie // *BioDrugs.* – 2013. – № 28. – P. 265–274.
133. An in vitro model of bacterial infections in wounds and other soft tissues / M. Werthén [et al.] // *APMIS.* – 2010. – № 118. – P. 156–164.
134. Application of a bacteriophage lysin to disrupt biofilms formed by the animal pathogen *Streptococcus suis* / X. Meng [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2011. – P. 8272–8279.
135. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* on catheters in an in vitro model system / W. Fu [et al.] // *Antimicrob Agents Ch.* – 2010. – № 54. – P. 397–40.
136. Furanones, potential agents for preventing *Staphylococcus epidermidis* biofilm infections? / J. Lonn-Stensrud [et al.] // *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2009. – № 63. – P. 309–316.
137. Treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by the quorum-sensing inhibitor RIP / N. Balaban [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – № 51(6). – P. 2226–2229.
138. Quorum Sensing Inhibitors Increase the Susceptibility of Bacterial Biofilms to Antibiotics In Vitro and In Vivo / G. Brackman [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – № 6 (55). – P. 2655–2661.
139. Kaplan, J. B. Biofilm Dispersal: Mechanisms, Clinical Implications, and Potential Therapeutic Uses / J. B. Kaplan // *Journal of Dental Research.* – 2010. – № 89. – P. 205–218.
140. Contribution of autolysin and Sortase A during *Enterococcus faecalis* DNA-dependent biofilm development / P. S. Guiton [et al.] // *Infect. Immun.* – 2009. – № 77. – P. 3626–3638.
141. Differential roles of poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide and extracellular DNA in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms / E.A. Izano [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2008. – № 74. – P. 470–476.
142. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development / P. K. Singh [et al.] // *Nature.* – 2002. – № 017. – P. 552–555.
143. Inhibitory effects of lactoferrin on growth and biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* / H. Wakabayashi [et al.] // *Antimicrob Agents Chemotherap.* – 2009. – № 53(8). – P. 3308–331.
144. Reduced Levels of Lactoferrin in biofilm-associated chronic rhinosinusitis / A.J. Psaltis [et al.] // *Laryngoscope.* – 2008. – № 118(5). – P. 895–901.
145. Wolcott, R. D. A study of biofilm-based wound management in subjects with critical limb ischaemia / R. D. Wolcott, D. D. Rhoads // *J Wound Care.* – 2008. – № 17(4). – P. 145–148.
146. Infections in immunocompromised patients. / T. B. Dodson [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 63, № 8. – P. 21.
147. Коррекция местного иммунитета у больных пожилого возраста с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / А. С. Сербин [и др.] // *Мед. Алфавит. Стоматология.* – 2014. – № 1. – С. 42–44.

148. Кострова, Т. О. Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Т. О. Кострова, Г. В. Лисаченко, Л. Ф. Коломендина // Сиб. мед. журн. – 2007. – Т. 22, №4. – С. 30-35.
149. Caccamese, J. F. Management of aggressive infections of the head and neck / J. F. Caccamese, D. P. Coletti. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol. 64, № 9. – P. 95–96.
150. Otto, M. Staphylococcal biofilm / M. Otto // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2008. – № 322. – P. 207–228.
151. Fitzpatrick, F. The genetics of staphylococcal biofilm formation will a greater understanding of pathogenesis lead to better management of device-related infection? / F. Fitzpatrick, H. Humphreys, J. P. O’Gara // Clin. Microbiol. Infect. – 2005. – № 11. – P. 967–973.
152. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 528 с.
153. Johnston, S. L. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent superficial abscesses / S. L. Johnston // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – № 152 (3). – P. 397–405.
154. Патология : учеб. пособие / Т. Г. Рукша [и др.]. – Красноярск : КрасГМУ, 2012. – 201 с.
155. Pathological basis of disease / S. L. Robbins [et al.]. – Saunders : Elsevier, 2010. – 1450 p.
156. Тхазаплизева, Л.В. Некоторые показатели иммунитета у больных с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и методы коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21, 14.00.27. – Нальчик, 2005. – 22 с.
157. Prevalence of the -295 T-to-C promoter polymorphism of the interleukin (IL)-16 gene in periodontitis / M. Folwaczny [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2005. – Vol. 142. – P. 188–192.
158. Бажанов, Н. Н. Применение Мирамистина для лечения больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанова, М. Т. Александров, И. В. Черкасов // Стоматология. – 2006. – № 3. – С. 24–26.
159. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунных показателей / К. А. Бунятян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 5. – С. 79–83.
160. Эффективность иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / В. В. Енгоянц [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 6–10.
161. Assael, L. A. Nosocomial infection and fomites in oral and maxillofacial surgery practice / L. A. Assael // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 63, № 7. – P. 889–890.
162. Камышников, В. С. Техника лабораторных работ в медицинской практике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ. – 2016. – 316 с.
163. Бархатова, Н. А. Динамика уровня С-реактивного белка крови как способ оценки эффективности антибактериальной терапии при гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей / Н. А. Бархатова // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 1. – С. 61–65.
164. Жазаева, З. А. Ранние иммунологические маркеры развития гингивита при ортодонтическом лечении / З. А. Жазаева // Новые технологии в стоматологии и имплантологии : сб. науч. трудов. – Саратов : Сарат. мед. ун-т им. В. И. Разумовского, 2010. – С. 166–168.
165. Алиева, Т. Р. Изменения концентрации циркулирующих иммунных комплексов, активности комплемента и уровней IgE и IgG в крови и лимфе / Т. Р. Алиева, С. Д. Алиев // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 5. – 107 с.
166. Кирдей, Е. Г. Экстракорпоральная иммунокоррекция в лечении хронического остеомиелита / Е. Г. Кирдей, Т. С. Белохвостикова // Сиб. мед. журн. – Иркутск, 2011. – № 3. – С. 39–43.
167. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново [и др.] // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 29–31.
168. Коррекция нарушений иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта / Н. А. Юдина [и др.] // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4/5. – С. 536.
169. Role of socioeconomic factors in deep neck abscess: A prospective study of 120 patients / A. K. Agarwal [et al.] // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – P. 77.
170. Клинико-иммунологическая эффективность локальной иммунокоррекции у пациентов с одонтогенными флегмонами пожилого возраста / Л. С. Латюшина [и др.] // Урал. мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 83–89.
171. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis / T. Bjarnsholt [et al.] // Wound Repair Regen. – 2008. – № 16. – P. 2–10.
172. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds / K. Kirketerp-Møller [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – № 46 (8). – P. 2712–2722.

173. Biofilms can be dispersed by focusing the immune system on a common family of bacterial nucleoid-associated proteins / S. D. Goodman [et al.] // *Mucosal Immunology*. – 2011. – № 4. – P. 625–637.
174. Staphylococcus aureus biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo / R. Lance [et al.] // *The Journal of Immunology* June. – 2011. – № 11. – P. 6585–6596.
175. Role of innate immunity in neonatal infection / G. Cuenca [et al.] // *American Journal of Perinatology*. – 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 105–112.
176. Foster, T. J. Immune evasion by staphylococci / T. J. Foster // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – № 3. – P. 948–958.
177. Peschel, A. The co-evolution of host cationic antimicrobial peptides and microbial resistance / A. Peschel, H. G. Sahl // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2006. – № 4. – P. 529–536.
178. Insights into mechanisms used by Staphylococcus aureus to avoid destruction by human neutrophils / J. M. Voyich [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – № 175. – P. 3907–3919.
179. The effects of PspC on complement-mediated immunity to Streptococcus pneumoniae vary with strain background and capsular serotype / J. Yuste [et al.] // *Infect. Immun.* – 2010. – № 78. – P. 283–292.
180. Myeloid-related protein-14 contributes to protective immunity in gram-negative pneumonia derived sepsis / A. Achouiti [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2012. – № 8 (10). – P. 1–14.
181. Neutrophil extracellular trap (NET)-mediated killing of Pseudomonas aeruginosa: evidence of acquired resistance within the CF airway, independent of CFTR / R. L. Young [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – № 6(9). – P. 2363.
182. Kolaczowska, E. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation / E. Kolaczowska, P. Kubes // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – № 13(3). – P. 159–175.
183. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – № 11(8). – P. 519–531.
184. Gorr, S. U. Antimicrobial peptides of the oral cavity / S. U. Gorr // *Periodontol.* – 2009. – № 51. – P. 152–180.
185. Susceptibility of Porphyromonas gingivalis to oral lipids and ultrastructural damage / C.L. Bratt [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2011. – № 90. – P. 286.
186. Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface / D. R. Drake [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2009. – № 49. – P. 4–11.
187. Antibacterial activity of sphingoid bases and fatty acids against Gram-positive and Gram-negative bacteria / C. L. Fischer [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – № 56. – P. 1157–1161.
188. The role of T-cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity / E. Gemmell, K. Yamazaki, G. J. Seymour // *Periodontol.* – 2007 – № 43. – P. 14–40.
189. Морозова, М. Н. Диагностическая и прогностическая ценность определения показателей эндогенной интоксикации и функциональной активности нейтрофилов у больных одонтогенными флегмонами / М. Н. Морозова, В. А. Белоглазов, Ф. Н. Ильченко // *Клінічна хірургія*. – 2010. – № 6. – С. 56–59.
190. Коротких, Н. Г. Диагностика и прогнозирование течения абсцессов и флегмон лица с помощью иммунологических методов / Н. Г. Коротких, Г. В. Тобоев // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2009. – № 3. – С. 142–145.
191. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Спб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
192. Short-term exposure to tumor necrosis factor-alpha enables human osteoblasts to direct adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into osteogenic differentiation / Z. Lu [et al.] // *Stem. Cells Dev.* – 2012. – № 21 (13). – P. 2420–2429.
193. Содержание некоторых цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при одонтогенных абсцессах челюстно-лицевой области / М. Ю. Игнатов [и др.] // *Стоматология*. – 2010. – № 5. – P. 15–16.
194. Баранник, Н. Г. Состояние цитокинового статуса больных вялотекущим острым одонтогенным остеомиелитом челюстей / Н. Г. Баранник, С. Д. Варжапетян // *Science Rise*. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 25–28.
195. Малышева, Л. Ю. Изменение уровня цитокинов под влиянием местного применения циклоферона в процессе комплексного лечения пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латышина, И. И. Долгушин // *Вестн. Южн.-Урал. гос. ун-та. Сер. : Образование, здравоохранение, физ. культура*. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 62–68.
196. An immunoproteomic approach for characterization of dormancy within Staphylococcus epidermidis biofilms / V. Carvalhais [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2015. – № 65. – P. 429–435.

197. Simmons, W. L. Biofilms protect *Mycoplasma pulmonis* cells from lytic effects of complement and gramicidin / W. L. Simmons, K. Dybvig // *Infect. Immun.* – 2007. – № 75. – P. 3696–3699.
198. Biofilm formation induces C3a release and protects *Staphylococcus epidermidis* from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing / S. A. Kristian [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – № 197. – P. 1028–1035.
199. Lindstedt, K. A. Proteolysis of the pericellular matrix. A novel element determining cell survival and death in the 87 pathogenesis of plaque erosion and rupture / K. A. Lindstedt, M. J. Leskinen, P. T. Kovanen // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1350–1358.
200. Puente, X. S. Genomic analysis of rat proteases and protease inhibitors / X. S. Puente, C. A. Lopez-Otin // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14. – P. 609–622.
201. Carretero, O. A. Vascular remodeling and the kallikrein-kinin system / O. A. Carretero // *J. Clin. Invest.* 2005. – Vol. 115. – P. 588–591.
202. Михальчук, В. Н. Трипсиноподобные протеиназы в физиологии и биологии человека / В. Н. Михальчук // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2008. – № 4 (14). – С. 134–139.
203. Дивоча, В. А. Роль ингибиторов протеиназ в патогенезе заболеваний человека (обзор литературы и собственные исследования, ч. 1) / В. А. Дивоча, Е. Л. Дерибон // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2013. – № 2 (32). – С. 127–137.
204. Смолиенко, В. Н. Изменения неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови у больных варикозной болезнью, осложненной микробной экземой в зависимости от проводимого комплексного лечения / В. Н. Смолиенко // *Дерматология та венерология.* – 2013. – № 3 (61). – С. 84–90.
205. Skórko-Glonek, J. The extracytoplasmic protein quality control in bacterium *Escherichia coli*; the role of proteases and the folding factors / J. Skórko-Glonek, A. Sobiecka-Szkatuła // *Postepy Biochem.* – 2008. – Vol. 54, № 3. – P. 317–326.
206. Seiki, M. Roles of pericellular proteolysis by membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancer invasion and angiogenesis / M. Seiki, I. Yana // *Cancer Sci.* – 2003. – № 7 (94). – P. 569–574.
207. Leukemia in severe congenital neutropenia: defective proteolysis suggests new pathways to malignancy and opportunities for therapy / A. M. Horwitz [et al.] // *J. Cancer Invest.* – 2003. – Vol. 21 (4). – P. 579–587.
208. Radović, N. Molecular aspects of apoptosis / N. Radović, S. Cucić, S. Altarac // *Acta Med. Croatica.* – 2008. – Vol. 62, № 3. – P. 249–256.
209. Cottrell, G. S. Protease-activated receptors: the role of cell-surface proteolysis in signaling / G. S. Cottrell, A. M. Coelho, N. W. Bunnett // *J. Essays Biochem.* – 2002. – Vol. 38. – P. 169–183.
210. Wiedow, O. Neutrophil serine proteases: potential key regulators of cell signalling during inflammation / O. Wiedow, U. Meyer-Hoffert // *J. Intern. Med.* 2005. – Vol. 257, № 4. – P. 319–328.
211. Гулая, В. С. Роль активности протеолитических ферментов в развитии задержки роста плода на фоне хронической плацентарной недостаточности / В. С. Гулая // *Грамота.* – 2014. – № 9 (87). – С. 42–45.
212. Degradation of noncollagenous components by neutrophil elastase reduces the mechanical strength of rat periodontal ligament / Y. Ujiie [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2008. – № 43. – P. 22–31.
213. Decreased interleukin-1β and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis / L. A. Miranda [et al.] // *J. Periodontol.* – 2007. – № 78. – P. 1612–1619.
214. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – № 81. – P. 1308–1316.
215. Effect of *E. faecalis* on the release of serine proteases elastase and cathepsin G, and collagenase-2 (MMP-8) by human polymorphonuclear leukocytes (PMNs) / A. Reynaud af Geijersstam [et al.] // *Int Endod J.* – 2005. – № 38. – P. 667–77.
216. Nędzi-Góra, M. Elastase Concentration in Saliva in Patients with Chronic Periodontitis / M. Nędzi-Góra, R. Górka // *Dent. Med. Probl.* – 2011. – № 48 (4). – P. 474–480.
217. Лечебное действие оральных гелей с гиалуроновой кислотой и кверцетином на состояние полости рта у больных гингивитом / Н. Л. Хлыстун [и др.] // *Journal of Health Sciences.* – 2014. – № 04 (01). – С. 441–450.
218. Влияние нейтронной и фотонной терапии на активность протеолитических ферментов слюны у больных злокачественными опухолями области головы и шеи / О. В. Грибова [и др.] // *Сиб. онкол. журн.* – 2007. – № 4 (24). – С. 101–104.
219. О давлении в микроциркуляторном русле / А. В. Шотт [и др.] // *Здравоохранение.* – 2009. – № 5. – С. 8–11.
220. Рубникович, С. П. Методы исследования микроциркуляции у пациентов с болезнями пародонта / С. П. Рубникович // *Стоматолог.* – 2012. – № 4. – С. 26–30.

221. Зайко, Н. Н. Патологическая физиология / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. – «МЕДпресс-информ», 2006. – 640 с.
222. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьев [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 2. – С. 84–91.
223. Ахминеева, А. Х. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Астрах. мед. журн. – 2012. – № 7 (3). – С. 43–46.
224. Шишкин, А. Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А. Н. Шишкин, Д. В. Кирилук // Нефрология. – 2005. – № 9 (2). – С. 16–22.
225. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в период менопаузы / Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Вест. новых мед. технологий. – 2010. – С. 91–93.
226. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности ее коррекции // Новости хирургии / Ю.М. Стойко [и др.]. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 57–64.
227. Волков, А. В. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии — клинико-патогенетические корреляции / А. В. Волков, Э. С. Мач, Н. Г. Гусева // Терапевт. арх. – 2008. – № 80 (10). – С. 68–71.
228. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С.А. Пленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 5–20.
229. Козлов, В. И. Расстройства тканевого кровотока: патогенез, классификация и коррекция / В. И. Козлов // Ангиология и сосуд. хирургия. – 2006. – Т. 12. – С. 3–4.
230. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография / Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий. – Хабаровск : Изд-во ДВГМУ, 2008. – 150 с.
231. Маколкин, В. И. Микроциркуляция в кардиологии / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В. В. Бранько. – М. : Визарт, 2004. – С. 3.
232. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин. – М. : Медицина, 200. – 232 с.
233. Воложин, А. И. Изменения состояния микроциркуляторного русла при воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта / А. И. Воложин // Материалы научной конференции. – М., 1998. – С. 10–11.
234. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 1. – С. 49–60.
235. Гогин, Е. Е. Нарушения микроциркуляции при гипертонической болезни, атеросклерозе, сахарном диабете / Е. Е. Гогин // Терапевт. арх. – 2011. – № 4. – С. 5–13.
236. Бреговский, В. Б. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? / В. Б. Бреговский, И. А. Карпова, Е. С. Алексеева // Сахар. диабет. – 2011. – № 3. – С. 49–53.
237. Особенности нарушений системной микроциркуляции при остеоартрозе / С. В. Королева [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 2. – С. 21–25.
238. Ступникова, О. Н. Метод лазерной доплеровской флоуметрии и его возможности в оценке изменений микроциркуляции суставов при ревматоидном артрите / О.Н. Ступникова // Сиб. мед. журн. – 2007. – № 2. – С. 14–17.
239. Амиров, Н. Б. Влияние немедикаментозных методов лечения пневмонии на концентрацию микроэлементов в сыворотке крови и микроциркуляцию / Н. Б. Амиров, А. А. Визель, М. В. Потапова // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2012. – № 2 (5). – С. 34–39.
240. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis / K. Takeda [et al.] // Pancreas. – 2005. – № 30. – Р. 40–49.
241. Хайбуллина, Р. Р. Микроциркуляция пародонта у пациентов с бруксизмом / Р. Р. Хайбуллина, Л. П. Герасимова, З. Р. Хайбуллина // Нац. ассоц. ученых. – 2014. – № 3. – С. 152–153.
242. Рубникович, С. П. Комплексная оценка состояния микроциркуляции тканей периодонта при частичной вторичной адентии / С. П. Рубникович, А. В. Лагойский // Мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 108–110.
243. Гематологические и гемореологические механизмы нарушений при патофизиологических процессах в челюстно-лицевой области / В. Л. Комлев [и др.] // Ярослав. пед. вестн. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 115–118.
244. Макарова, В. А. Гемостаз и реология крови / В. А. Макарова, Н. А. Горбунова. – М. : Триада-фарм, 2003. – 104 с.

245. Неделько, Н. А. Изучение взаимовлияния реологических и коагулологических показателей крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЧЛЮ / Н. А. Неделько // Эфферент. терапия. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 42–47.
246. Непобедимый, Э. Г. Состояние регионарной гемодинамики при острых одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи и пути снижения гипоксии тканей : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Э. Г. Непобедимый. – Воронеж, 2011.
247. Мубаракова, Л. Н. Патогенетическое обоснование нового подхода в комплексном лечении гнойных процессов челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Л. Н. Мубаракова ; Казан. гос. мед. ун-т. – Казань, 2008. – 50 с.
248. Немцов, Л. М. Клиническое обследование и оформление истории болезни / Л. М. Немцов, Г. И. Юпатов. – СПб. : Мед. лит., 2008. – 192 с.
249. Муковозов, И. Н. Дифференциальная хирургических заболеваний челюстно-лицевой области / М. Н. Муковозов. – М. : Медпресс, 2002. – 224 с.
250. Комплексное лечение больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области : учеб.-метод. пособие / О. П. Чудаков [и др.]. – Минск : БГМУ, 2005. – 66 с.
251. Кулаков, А. А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия : нац. рук. / А. А. Кулаков, Т. Г. Робустова, А. И. Неробеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 928 с.
252. Рогацкин, Д. В. Конусно-лучевая компьютерная томография. Основы визуализации / Д. В. Рогацкин. – Львов: ГалДент, 2010. – 235 с.
253. To evaluate the efficacy of ultrasonography compared to clinical diagnosis, radiography and histopathological findings in the diagnosis of maxillofacial swellings / S. Pallagatti [et al.] // European Journal of Radiology. – 2012. – № 81 (8). – P. 1821–1827.
254. Scarfe, W. C. Maxillofacial cone beam computed tomography: principles, techniques and clinical applications / W. C. Scarfe, Ch. Angelopoulos. – Berlin : Springer, 2018. – 1241 p.
255. Губергриц, А. Я. Непосредственное исследование больного / А. Я. Губергриц. – СПб. : Книга по Требованию, 2012. – 376 с.
256. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors / G. D. Schiff [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2009. – № 169(20). – P. 1881–1887.
257. Evolution of clinical manifestations of neck and face due to cutaneous leishmaniasis resulting in diagnostic errors / V. Zatonikh [et al.] // Iranian J. Publ. Health. – 2013. – Vol. 42, № 12. – P. 1472–1475.
258. Rastenienė, R. Apical periodontitis with the extraoral sinus tract / R. Rastenienė, J. Rimkuvienė, V. Pečiulienė // Stomatologija. – 2006. – Vol. 8. – P. 18.
259. Походенько-Чудакова, И.О. Прогнозирование развития одонтогенных воспалительных процессов по данным теста контактной термометрии в накожной проекции акупунктурных точек челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Козакова-Кремез, Я. Эльад // Белорус. мед. журн. – 2003. – № 2. – 16 с.
260. Диагностические возможности инфракрасной термографии в обследовании больных с заболеваниями челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново [и др.] // СТМ. – 2014 – № 2 (6). – С. 61–67.
261. Оптическая когерентная томография в исследовании слизистой оболочки полости рта / Н. Д. Гладкова [и др.] // Институт Стоматологии. – 2011. – № 50. – С. 75–77.
262. Бухов, М. В. Совершенствование методики комплексного лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей с применением нового устройства для дренирования гнойных ран : автореф. дис. канд. мед. наук. : 14.01.14. – Бишкек, 2011 – 22 с.
263. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-воспалительных процессах у детей / Е. В. Гиматдинова [и др.] // Фундам. исследования. – 2011. – № 10-2. – С. 280–282.
264. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases / N. Rathnayake [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8(4). – P. e61356.
265. Cheng, Yi-S. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection / Yi-S Cheng, T. Rees, J. Wright // Clinical and Translational Medicine. – 2014. – № 3. – P. 3.
266. Сторожева, М. В. Использование метода экспресс-диагностики при лечении больных с острыми одонтогенными гнойными периоститами челюстей / М. В. Сторожева, Е. В. Иевлева // Вісник стоматології. – 2012. – № 3. – С. 75–77.
267. Kumar, R. Salivary Alkaline Phosphatase level as Diagnostic marker for periodontal disease / R. Kumar, G. Sharma // J. Int. Oral Health. – 2011. – Vol.3. – P. 81-85.
268. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis / U.K. Gursoy [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2010. – № 37 (6). – P. 487–493.

269. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease A. Gornowicz [et al.] // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2012. – Vol. 19(4). – P. 711–716.
270. Способ оценки эффективности проведённого лечебного мероприятия при гнойно-воспалительном заболевании челюстно-лицевой области : пат. ВУ 14565 / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова, Н. Д. Походенько. – Оpubл. 23.03.2011.
271. Походенько-Чудакова, И. О. Известные и новые методики прогнозирование течения гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова // *Вят. мед. вестн.* – 2007. – № 2-3. – С. 22–27.
272. Прогнозирование течения острых одонтогенных заболеваний с преимущественным поражением костной ткани на основе определения иммуноглобулинов и цитокинов / А. И. Яременко [и др.] // *Ученые зап. СПбГМУ им. И. П. Павлова*. – 2013. – Т. XX, № 3. – С. 31–34.
273. Клиническая характеристика различных вариантов течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний / И. С. Романенко [и др.] // *Рос. стоматол. журн.* – 2015. – № 6. – С. 30–33.
274. Математическое прогнозирование развития флегмон при остром одонтогенном остеомиелите челюсти по показателям крови и системного иммунитета / Н. М. Агарков [и др.] // *Мед. вестн. Север. Кавказа*. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 62–65.
275. Chen, L. Risk factors of recurrence and life-threatening complications of patients hospitalized with chronic suppurative osteomyelitis of the jaw / L. Chen, T. Li, W. Tang // *BMC infect. Dis.* – 2013. – Vol. 11, № 13. – P. 313.
276. Математические методы в диагностике и оценке исходов лечения острого одонтогенного остеомиелита челюстей / В. Н. Шамборский [и др.] // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 472–478.
277. Данные ретроспективного анализа течения и прогнозирования флегмон челюстно-лицевой области в различных территориальных условиях / Г. П. Рузин [и др.] // *Мед. журн.* – 2016. – Т. 55, № 1. – С. 130–134.
278. Шарыпов, М. В. Использование балльной системы оценки тяжести инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области при различных видах дренирования / М. В. Шарыпов // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 2, Вип. 2. – С. 228–234.
279. Способ прогнозирования течения раневого процесса при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области микробной этиологии : пат. RU 2405456 / Е. В. Русанова и др. – Оpubл. 2019.
280. Коротких, Н. Г. Абсцессы и флегмоны лица: диагностика, лечение, прогноз / Н. Г. Коротких, Г. В. Тобоев. – Воронеж : ИПО СОИГСИ, 2010. – 90 с.
281. Phlegmon of the face and neck – own observations / J. Nienartowicz [et al.] // *Czas. Stomatol.* – 2008. – Vol. 61, № 2. – P. 106–113.
282. Descending mediastinitis / F. S. Vural [et al.] // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2012. – №20(3). – P.304–307.
283. Management of Ludwig's angina with small neck incisions: 18 years experience / D. Bross-Soriano [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2004. – №130 (6). – P. 712–717.
284. Uluibau, I. Severe odontogenic infections / I. Uluibau, T. Jaunay, A. Goss // *Aust. dent. J.* – 2005. – № 50. – P. 74–81.
285. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия : нац. рук. / под ред. Т. Г. Робустовой. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 928 с.
286. Пинелис, И. С. Современные взгляды на антибактериальную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / И. С. Пинелис, Е. В. Турчина // *Забайкал. мед. вестн.* – 2014. – № 3. – С. 182–188.
287. Dennis, M. J. Treating odontogenic infections: an update for dental professionals / M. J. Dennis // *Mich. Dent. Assoc.* – 2006. – № 88 (11). – P. 44–48.
288. Пропедевтика хирургической стоматологии : учеб. пособие / М. М. Соловьев [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 264 с.
289. Стручков, В. И. Гнойная инфекция в хирургии (состояние, вопросы и очередные задачи) / В. И. Стручков // *Хирургия*. – 1981. – № 5. – С. 12–16.
290. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии / Ш. И. Абрамов [и др.] ; под ред. Н. И. Блинова, Б. М. Хромова. – Л. : Медицина, 1972. – 488 с.
291. Analysis of clinical records of dental patients attending Jordan University Hospital: documentation of drug prescription and local anesthetic injections / N. Dar-oder [et al.] // *The clin.risk.manag.* – 2008. – № 4. – P. 1111–1117.

292. Antibiotics in dental practice: how justified are we / S. S. Oberoi [et al.] // *Int. Dent. J.* – 2015. – № 65. – P. 4–10.
293. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction / J. P. Bodem [et al.]. – 2015. – № 43. – P. 510–514.
294. Pipalova, R. The trends in antibiotic use by general dental practitioners in the Czech Republic (2006-2012) / R. Pipalova, J. Vlcek, R. Slezak // *Int. Dent. J.* – 2014. – № 64. – P. 138–143.
295. Antibiotic prescribing by dentist has increased. Why? / F. Marra [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2016. – № 147. – P. 320–327.
296. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет / Н. Д. Юшук [и др.]. – М. : Практ. медицина, 2012. – 232 с.
297. Pascuale, L. R. Nonan timicrobia effects of antibacterial agents / L. R. Pascuale // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – № 40. – P. 127–135.
298. Яременко, Н. В. Региональная лимфотропная антибактериальная терапия в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи : автореф. дис ... канд. мед. наук / Н. В. Яременко. – СПб., 2001. – 17 с.
299. Фомичев, Е.В. Проблема антибактериальной терапии в гнойной инфекции челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев // *Актуальные вопр. стоматологии : сб. тез. Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 120-летию со дня рожд. А. И. Евдокимова.* – М., 2003. – С. 149–150.
300. Storie, W. The changing face of odontogenic infections // *Oral Maxillofac. Surg.* – 2001. – Vol. 59, № 7. – P. 739–748.
301. Dental consultations in UK general practice and antibiotic prescribing rates: a retrospective cohort study / A. L. Cope [et al.] // *Br. J. Gen.Pract.* – 2016. – № 66. – P. e329–e336.
302. Rams, T. E. Prevalence of β -lactamase- producing bacteria in human periodontitis / T. E. Rams, J. E. Degener, A. J. van Winkelhoff // *J. Periodontitis Res.* – 2013. – № 48. – P. 493–499.
303. Antibiotics in dental practice: how justified are we / S. S. Oberoi [et al.] // *Int. Dent. J.* – 2015. – № 65. – P. 4–10.
304. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-2009 / D. J. Shapiro [et al.] // *J. Antimicrob. Chermother.* – 2014. – № 69. – P. 234–240.
305. Antibiotic prescription pattern among Indian oral healthcare providers: a cross-sectional survey / A. K. Garg [et al.] // *Antimicrob. Chermother.* – 2014. – № 69. – P. 526–528.
306. Palmer, N. An investigation of antibiotic prescribing by general dental practitioners: a pilot study / N. Palmer, M. Martin // *Prim. Dent. Care.* – 1998. – № 5. – P. 11–14.
307. Surveillance of antibiotic and analgesic use in the Oral Surgery Department of the University Dentistry Clinical Center in Kosovo / N. R. Haliti [et al.] // *Ther. Clin. Risc. Manag.* – 2015. – № 11. – P. 50–55.
308. Prescription of antibiotics in dental practice: a survey of dentists in Switzerland / M. Kohler [et al.] // *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* – 2013. – № 12. – P. 748–759.
309. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics / M. A. Kohanski [et al.] // *Cell.* – 2007. – № 130. – С. 797–810.
310. Шабловская, Т. А. Современные подходы к комплексному лечению инфекционно-некротических заболеваний мягких тканей / Т. А. Шабловская, Д. Н. Панченков // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* – 2013. – № 4 (VI). – 2013. – С. 498–519.
311. Богатов, В. В. Оптимизация антибактериальной терапии при лечении инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области / В.В. Богатов, А.Г. Денис Н. Ф. Колядов // *Стоматология.* – 2015. – № 1. – P. 37–39.
312. Levi, M. E. Oral Infections and Antibiotic Therapy / M. E. Levi, V. D. Eusterman // *Otolaryngol. Clin. N. Am.* – 2011. – № 44. – P. 57–78.
313. Trends in antibiotic prescribing by dental practitioners in Germany / F. Halling [et al.] // *J. Craniomaxillofac Surg.* – 2017. – № 45 (11). – P. 1854–1859.
314. Prescribing patterns of dental practitioners in Australia from 2001-2012 / P. J. Ford [et al.] // *Antimicrobials Aust. Dent. J.* – 2017. – № 62. – P. 52–57.
315. Земсков, А. М. Клиническая иммунологи / А. М. Земсков, В. М.Земсков, А.В. Караулов. – М. : GEOTAR-MediaPublishing Group, 2008. – 426 с.
316. Жаналина, Б. С. Регионарная лимфотропная антибиотикотерапия в комплексном лечении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Б. С. Жаналина // *Стоматология.* – 2008. – № 2. – С. 70–72.
317. Биотехнологические подходы к лечению гнойных заболеваний мягких тканей / Б. Ж. Клышбеков [и др.] // *Ал. Имм.* – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 95.

318. Грузнов, Г.А. Применение направленного транспорта антибиотиков в комплексном лечении больных с инфекционно-некротическими осложнениями диабетической стопы / Г. А. Грузнов // IX Межвуз. : сб. науч. тр. – Саранск, 2009. – С. 181–184.
319. Peng, F. High-content screening for biofilm assays / F. Peng, E. M. Hoek, R. Damoiseaux // J. Biomol. Screen. – 2010. – № 15. – P. 748–754.
320. Antibiotic resistance of bacterial biofilms / N. Høiby [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – № 35. – P. 322–332.
321. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci / M. El-Azizi [et al.] // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2005. – Vol. 4. – P. 2.
322. Compans, R. W. Current Topics in Microbiology and Immunology / R. W. Compans, M. D. Cooper // Curr. Top. Microbiol. Immunol. Series Editors. – 1985. – P. 153–175.
323. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm / I. Raad [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – № 51. – P. 1656–60.
324. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin / A. K. John [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – № 53. – P. 2719–24.
325. Activities of highdose daptomycin, vancomycin, and moxifloxacin alone or in combination with clarithromycin or rifampin in a novel in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm / J. Parra-Ruiz [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – № 54. – P. 4329–34.
326. Efficacy of the combination of tobramycin and a macrolide in an in vitro *Pseudomonas aeruginosa* mature biofilm model / M. Tré-Hardy [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – № 54. – P. 4409–4415.
327. Плиско, Д. А. Иммуномодулирующая терапия в профилактике хронического одонтогенного остеомиелита : метод. рекомендации / Д. А. Плиско, А. И. Пылков, А. А. Коростелев / ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России. – Кемерово, 2016. – 18 с.
328. Возможности иммунокорректирующей терапии при гипергическом течении воспаления в челюстно-лицевой области / К. Г. Караков [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 24–27.
329. Конев, С. С. Использование иммунокорректирующей терапии у пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / С. С. Конев, И. П. Романенко, К. С. Гандылян // Междунар. науч.-исслед. журн. – 2017. – № 3-5. – С. 70–73.
330. Влияние локальной иммунокоррекции на цитокиновый профиль слюны при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией / И. И. Долгушин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2016. – № 2. – С. 198–203.
331. Чернышов, О. Б. Иммунотерапия пациентов с рожистым воспалением в остром периоде заболевания / О. Б. Чернышов, А. В. Петров, А. В. Демьянов // Вестн. СПбУ. Медицина. – 2009. – № 4. – С. 189–200.
332. Бражник, Е. А. Деринат в комплексном лечении деструктивных форм рожистого воспаления / Е. А. Бражник, А. П. Остроушко, А. В. Бражник // Вестн. эксперим. и клин. хирурги. – 2016. – № 4. – С. 281–288.
333. Климова, И. С. Иммуномодулятор Деринат в лечении фурункулеза челюстно-лицевой области / И. С. Климова // Междунар. науч.-исслед. журн. – 2014. – № 3-4. – С. 74–76.
334. Савенкова, М. С. Новый иммуномодулятор имунорикс: опыт применения для лечения и профилактики рецидивов / М. С. Савенко, А. А. Афанасьева // Эффективная Фармакотерапия. – 2012. – № 35-2. – С. 40–44.
335. Шабанов, П. Д. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения простудных воспалительных заболеваний / П. Д. Шабанов, Е. В. Мокренко // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 61–65..
336. Булкина, Н. В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта иммуномодулирующего препарата «Гепон» / Н. В. Булкина, А. П. Глыбочко // Саратов. науч.-мед. журн. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 238–242.
337. Тимофеев, А. А. Иммунокоррекция местной неспецифической резистентности у пациентов с неосложненными переломами нижней челюсти / А. А. Тимофеев, Н. Васадзе // Соврем. стоматология. – 2013. – № 5. – С. 87–90.
338. Клинико-иммунологическая оценка эффективности лейкинферона в комплексном лечении пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области / Т. В. Гайворонская [и др.] // Кубан. науч. мед. вестн. – 2016. – № 4. – С. 35–41.

339. Стуканова, А. А. Сравнительная характеристика иммуностимуляторов, используемых в стоматологии. Имудон и Иммунал [Электронный ресурс] / А. А. Стуканова, М.К. Хайдаров // Молодежный науч. форум : Естественные и медицинские науки : сб. ст. по мат. XXIII междунар. студ. науч.-практ. конф. – Режим доступа: [https://nauchforum.ru/archive/MNF_nature/4\(22\).pdf](https://nauchforum.ru/archive/MNF_nature/4(22).pdf). – Дата доступа: 12.02.2019.
340. Латышина, Л. С. Сравнительная клиничко-иммунологическая оценка местного применения препаратов глутоксим и бета-лейкин в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Л. С. Латышина : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2003. – 22 с.
341. Ахмедов, Г. Д. Оценка эффективности комплексной терапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта / Г. Д. Ахмедов // Институт стоматологии. – 2011. – № 1. – С. 34–35.
342. Программа и методика II фазы клинических испытаний эффективности лекарственного средства лейаргунал (лейцин/инозин/аргинин) производства РУП «Гродненский завод медицинских препаратов» в сравнении с плацебо, 23.07.2008, № 471. – Гродно, 2008. – 38 с.
343. Волкова, М. Н. Влияние лейаргунала на фенотип лейкоцитов и клинические периодонтальные параметры пациентов с периодонтитом / М. Н. Волкова, В. В. Янченко, Ж. В. Хотетовская // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2011. – № 4. – С. 13–19.
344. Волкова, М. Н. Влияние иммуномодулятора Лейаргунал на поддесневую микрофлору, уровень интерлейкина 1 β в ротовой жидкости и глубину периодонтальных карманов у пациентов с хроническим периодонтитом / М. Н. Волкова // Мед. новости. – 2012. – № 9. – С. 29–31.
345. Грушко, В. И. Применение плазменного потока в комплексном лечении гнойных ран : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Грушко В. И. – М., 2008. – 127 с.
346. Зайнутдинов, А. М. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях / А. М. Зайнутдинов // Казан. мед. журн. – 2009. – № 3 (90). – С. 414–420.
347. Аверьянов, М. Ю. Микробиологические аспекты лечения гнойных заболеваний кожи и подкожной клетчатки криохирургическим методом / М. Ю. Аверьянов, В. В. Слонимский // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 43–47.
348. Мирзоев, М. Ш. Особенности дренирования гнойных пространств при комплексном лечении больных с гнилостно-некротическими флегмонами челюстно-лицевой области / М. Ш. Мирзоев, М. Н. Шакиров, Х. О. Гафаров // Вестн. последиплом. образования в сфере здравоохранения. – 2014. – № 3. – С. 24–27.
349. Монаков, В. А. Принципиальная схема использования дренажно-вакуумной системы в лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В. А. Монаков, А. Л. Савельев // Изв. Самар. науч. центра Рос. акад. наук. – 2014. – № 5 (4). – С. 1406–1411.
350. Использование вакуум-терапии при лечении гнойных ран / О. Г. Коновалова [и др.] // Мед. технологии и оборудование : материалы всерос. науч.-практ. конф. – 2014. – С. 31–33.
351. Монаков, В. А. Цитологическая динамика гнойных ран челюстно-лицевой области при вакуумно-промывном дренировании / А. В. Монаков, А. Л. Савельев, И. А. Селезнева // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. – 2015. – № 11. – С. 41–46.
352. Земляной, В. П. Морфологический и функциональный мониторинг раневого процесса в оценке эффективности вакуум-терапии ран / В. П. Земляной // Вестн. нац. мед.-хирург.центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 51–55.
353. Topical negative pressure stimulates endothelial migration and proliferation: a suggested mechanism for improved integration of Integra / C. Baldwin [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2009. – Vol. 62, № 1. – P. 92–96.
354. Microdeformational wound therapy: effects on angiogenesis and matrix metalloproteinases in chronic wounds of 3 debilitated patients / A. K. Greene [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2006. – Vol. 56, № 4. – P. 418–422.
355. Эволюция применения отрицательного давления для лечения ран [Электронный ресурс] / Д. В. Терсков [и др.] // Соврем. проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24723>. – Дата доступа: 14.02.2019.
356. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation / M. J. Morykwas [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 1997. – Vol. 38, № 6. – P. 553–562.
357. Дуринян, Р. А. Нейрофизиологические и нейрохимические механизмы рефлекторной аналгезии / Р. А. Дуринян, В. К. Решетняк, Е. О. Брагин // Сенсорные системы, сенсорное взаимодействие, протезирование. – Л. : Наука, 1983. – С. 110–120.
358. Шугайлов, И. А. Применение рефлекторного обезболивания в хирургической стоматологии / И. А. Шугайлов // Актуальные вопр. применения рефлексотерапии в практике анестезиологии в хирургии,

- акушерстве-гинекологии, стоматологии : теория и практика : тез докл. школы-семинара ; под ред. Р. А. Дурина [и др.]. – М. : ЦНИИ рефлексотерапии, 1983. – С. 232–235.
359. Власов, А. А. Динамическая электронейростимуляция в лечении боевых синдромов (нейрофизиологические и клинические обоснования) (Обзор литературных данных) / А. А. Власов, Е. В. Губернаторова, С. Ю. Рявкин // Саратов. журн. общая врачебная практика. – 2013. – № 10. – С. 25–28.
360. Якупов, Р. А. Электростимуляционная рефлексотерапия / Р. А. Якупов // Альтернатив. медицина. – 2005. – №1. – С. 9–12.
361. Шугайлов, И. А. Обезболивание и неотложная помощь пациентам в стоматологической практике : лекции / И. А. Шугайлов. – М. : РМАПО, 2003. – 162 с.
362. Местная регуляция органов биоаминсодержащими клетками/ Е. В. Любовцева [и др.] // Морфология. – 2009. – Т. 136, № 4. – С. 91.
363. Рефлексотерапия в формате восстановительной медицины / А. М. Василенко [и др.] // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры. – 2013. – Т. 90, № 1. – С. 32–38.
364. Лиманский, Ю. П. Научные основы акупунктуры/ Ю. П. Лиманский, С. А. Гуляр, И. З. Самосюк // Рефлексотерапия. – 2007. – № 2. – С. 59–71.
365. Гурьянова, Е. А. Реакция транзитерных систем рефлексогенных зон кожи человека на акупунктуру / Е. А. Гурьянова // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 6. – С. 8.
366. Разумов, А. Н. Патогенетическое обоснование эффективности рефлексотерапии в реабилитации больных с когнитивными расстройствами / А. Н. Разумов, Е. А. Мельникова // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2014. – Т. 91, №1. – С. 44–56.
367. Influence of different frequencies of acupuncture on therapeutic effect in patients with cerebral infarction 31 at convalescence / X. P. Qian [et al.] // Zhongguo Zhen Jiu. – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 7–9.
368. Jong, M. S. Effects of electro-acupuncture on serum cytokine level and peripheral blood lymphocyte subpopulation at immune-related and non-immune-related points / M. S. Jong, S. J. Hwang, F. P. Chen // Acupunct. Electrother. Res. – 2006. – Vol. 31, № 1-2. – P. 45–59.
369. Сафина, М.Р. Синдром поликистозных яичников: мультидисциплинарная проблема в руках семейного врача / М. Р. Сафина, О. С. Лобачевская, Н. А. Елинская // Мед. новости. – 2011. – № 2. – С. 45–47.
370. Технологии немедикаментозного лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников, страдающих астеноневротическими нарушениями / Т.А. Терешин [и др.] // Врач-Аспирант. – 2016. – № 6, Т. 9. – С. 83–90.
371. Эфендиева, М. Т. Эффективность использования акупунктуры в лечении больных ГЭРБ / М. Т. Эфендиева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2013. – № 5. – С. 49–52.
372. Василенко, А. М. Элементы современной теории рефлексотерапии / А. М. Василенко // Рефлексотерапия. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 28–37.
373. Акупунктура как альтернатива заместительной терапии субклинического гипотиреоза / К. Э. Лузина [и др.] // Вестн. восстанов. медицины. – 2012. – № 3. – С. 57–60.
374. Акупунктура в лечении больных с интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря / Ю. А. Игнашов [и др.] // Уролог. ведомости. – 2015. – № 4. – С. 27–29.
375. Грушина, Т. И. Акупунктура в консервативном лечении тубарной дисфункции у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом / Т. И. Грушина, З. М. Мирхайдарова // Соврем. наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2016. – № 2. – С. 86–91.
376. Транскожная электронейростимуляция и акупунктура при лечении диабетического нейропатического болевого синдрома – клинический сравнительный анализ / И. А. Миненко [и др.] // Клин. неврология. – 2015. – № 4. – С. 11–14.
377. Кроткова, О. С. Оценка влияния акупунктуры на структуры лимфоидных органов / О. С. Кроткова // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. – 2012. – № 1. – С. 29–30.
378. Yu, J. Aging-related changes in the transcriptional profile of cerebrum in senescence-accelerated mouse (SAMP10) is remarkably retarded by acupuncture / J. Yu, T. Yu, J. Han // Acupunct. Electrother. Res. – 2005. – Vol.30, № 1-2. – P. 27–42.
379. Применение акупунктуры в комплексном лечении больных хроническим верхушечным периодонтитом / Ю. А. Македонова [и др.] // Эндодонтия today. – 2015. – № 1. – С. 10–13.
380. Походенько-Чудакова, И. О. Механизмы прямого и опосредованного воздействия акупунктуры на нейро-моторную функцию мимической мускулатуры лица у пациентов с травматическим повреждением

- периферических ветвей n. facialis / И. О. Походенько-Чудакова // Мед. журн. – 2010. – Т. 31. № 1. – С. 73–74.
381. Сурин, А. В. Сравнительная оценка изменений биохимических показателей ротовой жидкости пациентов с хроническим одонтогенным синуситом при стандартном лечении и при использовании электрорефлексотерапии / А. В. Сурин, И. О. Походенько-Чудакова // Украинский журнал медицины, біології та спорту. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 207–213.
382. Походенько-Чудакова, И. О. Механизмы реализации лечебного воздействия акупунктуры у больных с одонтогенными абсцессами челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова // Соврем. стоматология. – 2009. – Т. 46, № 1. – С. 27–30.
383. Уалиева, Г. Э. Влияние аурикулярной рефлексотерапии на клиническое течение острого паратонзиллита при консервативно-хирургическом лечении / Г. Э. Уалиева // Рос. оториноларингология. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 183–186.
384. Жегалина, Н. М. Применение динамической электростимуляции в комплексном лечении заболеваний пародонта / Н. М. Жегалина, Е. Н. Светлакова // Урал. мед. журн. – 2008. – Т. 50, № 10. – С. 81–85.
385. Применение аппарата ДиаДЭНС в комплексном лечении альвеолита / Л. К. Ибрагимова [и др.] // Молодой ученый. – 2017. – № 14. – С. 227–230.
386. Епишев, В. А. Опыт применения рефлексотерапии при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / В. А. Епишев, С. Ф. Хафизова, Д. К. Назарова // Соврем. проблемы рефлексотерапии : тез. докл. Всесоюз. конф. – Вологоград, 1978. – С. 180–181.
387. Метод комплексного лечения пациентов с остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной лица : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь, 25 апр. 2019 г., № 017-0319 / авт.-сост.: И. О. Походенько-Чудакова, А. А. Кабанова, А. П. Сиваков, С. А. Кабанова, Ф. В. Плотников ; Витебск. гос. мед. ун-т, Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Витебск : ВГМУ, 2019. – 12 с.
388. Практическое руководство по динамической электростимуляции / С. Ю. Рязкин [и др.]. – Екатеринбург : Томас-Пресс, 2011. – 232 с.
389. Куличенко, Л. Л. Характеристика соматической патологии у людей пожилого и старческого возраста / Л. Л. Куличенко, И. В. Ивахненко // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 88–90.
390. Особенности хирургической патологии у пожилых больных / С. Г. Горелик [и др.] // Фунам. исследования. – 2014. – № 10. – Ч. 3. – С. 493–497.
391. Электрорефлексотерапия. Показания и противопоказания: учеб.-метод. пособие / А. П. Сиваков [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2007. – 19 с.
392. Каримова, Г. М. Атлас и руководство по рефлексотерапии / Г. М. Каримова, Н. А. Усакова. – М. : Совет. спорт, 2013. – 145 с.
393. Шапкин, В. И. Рефлексотерапия : практ. рук. для врачей / В. И. Шапкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 640 с.
394. Кузин, М. П. Раны и раневая инфекция / М. П. Кузина, Б. М. Костюченко. – М. : Медицина, 1981. – 687 с.
395. Николаев, Н. А. Центральные механизмы акупунктурной терапии / Н. А. Николаев. – Рига, 1998. – 112 с.
396. Melzack, R. Pain Mechanisms: A New Theory / R. Melzack, P. D. Wall // Science. – 1965. – Vol. 150, № 3699. – P. 971–978.
397. Зивенко, А. В. Оценка влияния акупунктуры на критерии эстетического состояния послеоперационного рубца в челюстно-лицевой области / А. В. Зивенко, И. О. Походенько-Чудакова, Е. А. Зивенко // Воен. медицина. – 2007. – № 4 (5). – С. 67–68.
398. Особенности контаминации экосистемы корневых каналов на этапах эндодонтического лечения острого периодонтита / А. В. Митронин [и др.] // Эндодонтия today. – 2008. – № 1. – С. 26–32.
399. Хроническая инфекция полости рта как фактор риска преждевременных родов и низкого веса плода / Н. Н. Триголос [и др.] // Фундам. исследования. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 85–88.
400. Этические вопросы использования животных в учебной работе и научных исследованиях : материалы Белорус.-Британ. симп. ; под ред. С. Д. Денисова [и др.]. – Минск, 1998. – 26 с.
401. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здравоохранение. – 2001. – № 4. – С. 40–42.
402. Способ создания экспериментальной модели флегмоны подчелюстной области: пат. ВУ 18275 / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова, А. А. Кабанова. – Опубл. 30.06.2014.

403. Казеев, Г. В. Ветеринарная акупунктура / Г. В. Казеев, А. В. Казеева. – СПб. : Лань, 2017. – 296 с.
404. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов / К. М. Бушма [и др.] // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 157–162.
405. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике / О. У. Стецюк [и др.] // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 67–84.
406. Буеверов, А. О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов, Е. Л. Буеверова // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 207–216.
407. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб. : Спецлит, 2010. – 96 с.
408. Clinical parameters in evaluating hospitalized patients with orofacial odontogenic infection a preliminary retrospective / S. Dvori [et al.] // Refuat. Napeh. Vehashinayim. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 46–49.
409. Забелин, А. С. Выраженность эндогенной интоксикации в зависимости от микробной этиологии флегмон челюстно-лицевой области / А. С. Забелин, Л. В. Райнаули // Рос. стоматол. журн. – 2003. – № 2. – С. 40–42.
410. Общий осмотр больного. Диагностическое значение симптомов, выявленных при осмотре больного : метод. указания / сост.: Т. В. Ащеулова, О. Н. Ковалова, Н. Н. Герасимчук. – Харьков : ХНМУ, 2015. – 12 с.
411. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области» [Электронный ресурс] : Постановление М-ва здравоохран. Респ. Беларусь, 14 июля 2017 г., № 80. – 179 с. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП_ЧЛХ_пост.%20МЗ%20РБ%20от%2004.08.2017%20№80.pdf. – Дата доступа: 29.12.2018.
412. Карабанов, Г. Н. Использование лейкоцитарной формулы крови для оценки тяжести интоксикации / Г. Н. Карабанов // Вестн. хирургии. – 1989. – № 4. – С. 146–149.
413. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
414. Вялов, С. С. Диагностическое значение лабораторных исследований: учеб. пособие / С. С. Вялов. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 320 с.
415. Нейтрофильная эластаза в биологических средах беременных женщин с инфекционной патологией / Ю. Г. Клименкова [и др.] // Студенческая мед. наука XXI в : материалы XIII Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 267–268.
416. Shindler, J. S. Peroxidase from human cervical mucus: the isolation and characterization. / J. S. Shindler, R. E. Childs, W. G. Bardsle // Eur. J. Biochem. – 1976. – № 65. – P. 325–331.
417. Born, G. V. R. Aggregation of blood platelet by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. R. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927–929.
418. Козловский, В. И. Агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и деформируемость эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной внегоспитальной пневмонии / В. И. Козловский, И. О. Дубас // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 54–61.
419. Завада, Н. В. Хирургический сепсис / Н. В. Завада, Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев. – Минск : Новое знание, 2003. – 237 с.
420. Балин, В. Н. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия / В. Н. Балин, Н. М. Александров. – СПб. : Спецлит, 2005. – 574 с.
421. Клиническая фармакология : учебник / В. Г. Кукес [и др.] ; под ред. В. Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
422. Kirkwood, K. L. Update on antibiotics used to treat orofacial infections / K. L. Kirkwood // Alpha Omega. – 2003. – Vol. 96, № 4. – P. 28–34.
423. Федоровский, Н. М. Приоритетность методов детоксикации и гемокор-рекции больных с гнойно-хирургической инфекцией / Н. М. Федоровский // Вестн. интенсив. терапии. – 2002. – № 5. – С. 135–138.
424. Progress of anti-infection of high density lipoprotein / Q. Guo [et al.] // Dep. of Clin. Lab. – 2013. – Vol. 38(9). – P. 954–958.
425. Холестерин и иммунитет: клиничко-иммунологические параллели / М. Л. Доценко [и др.] // Наука и инновации. – 2015. – Т. 146, № 4. – С. 58–65.
426. Nędzi-Góra, M. The immune response in periodontal tissues / M. Nędzi-Góra, J. Kowalski, R. Górski // Arch. Immun. et Therapiae Exp. – 2017. – Vol. 5. – P. 421–429.

